



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77166** (13) **C2**

(51) **МПК**

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 31/7052 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 5/44 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 27/14 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

C07J 17/00 (2006.01)

C07J 43/00 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) КОН'ЮГАТИ МАКРОЛІДНИХ СПОЛУК, СПЕЦИФІЧНИХ ДЛЯ ІМУННИХ КЛІТИН, З ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ СПОЛУКАМИ ДЛЯ ПОКРАЩЕНОГО КЛІТИННОГО НАЦІЛЮВАННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ)

1

2

(21) 2003076135

(22) 03.01.2002

(24) 15.11.2006

(86) PCT/HR02/00001, 03.01.2002

(31) P20010018A

(32) 09.01.2001

(33) HR

(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.

(72) Мерчеп Младен, HR, Месіч Мілан, HR, Тома-
сковіч Лінда, HR, Комач Маріяна, HR, Хрвачіч
Бошка, HR, Марковіч Стрібор, HR

(73) ПЛІВА-ІСТРАЗІВАЦКІ ІНСТІТУТ Д.О.О., HR

(56) ROMO D.; ET AL: "Total Synthesis and
Immunosuppressive Activity of (-)-Pateamine A and
Related Compounds: Implementation of beta-Lactam
Based Macrolzyztion"; JOURNAL OF THE
AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 1998, Vol. 120,
No. 47, P.: 12237-12254; XP002200620
WO, 97/41255, A1, 03.11.1997

DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS
SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; GRIFFITH ERIC
C. ET AL: "Yeast three-hybrid system for detecting
ligand-receptor interactions", retrieved from STN
Database accession no. 135:147811 XP002200621

DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS
SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SCHENTAG J.J.;
ET AL: "Relationships between serum, intracellular,
and infection site concentrations of macrolide and

azalide antibiotics. A theoretical exploration of the
concept of white blood cell drug delivery to infection
sites", retrieved from STN Database accession no.
126:135534 XP002200622

DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS
SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; IWAKI
RIICHIRO: "Analgesic, antiinflammatory, and pus-
removing pharmaceuticals", retrieved from STN
Database accession no. 112:104876 XP002200623

DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS
SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ANDERSON R.
ET AL: "An In-Vitro Evaluation of the Cellular Uptake
and Intraphagocytic Bioactivity of Clarithromycin A-
56268 TE-031 A new Macrolide Antimicrobial Agent",
Database accession no. PREV19898704431,
XP002200624

DATABASE MEDLINE 'Online! (1997-02) FIETTA A.
ET AL: "Requirements for intracellular accumulation
and release of clarithromycin and azithromycin by
human phagocytes", Database accession no.
NLM9106014; XP002200625

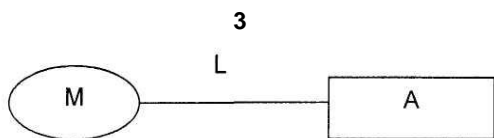
DATABASE MEDLINE 'Online! (1997-10) VAZIFEH
D. ET AL: "Cellular accumulation of the new ketolide
RU 64004 by human neutrophils: comparison with
that of azithromycin and roxithromycin", Database
accession no. NLM9333032; XP002200626

(57) 1. Сполука формули I

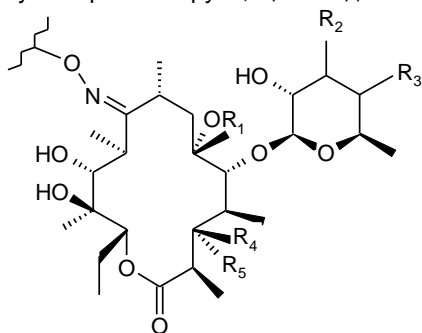
(13) **C2**

(11) **77166**

(19) **UA**

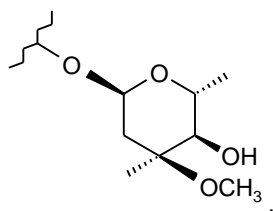


де
М являє собою макролідну субодиницю, яка має властивість накопичуватись в запальних клітинах і яку вибирають з групи, що складається з:

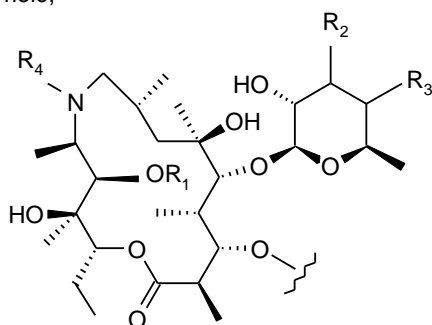


, M1

де
R₁ є воднем чи метильною групою,
R₂ і R₃ обидва є воднем або разом утворюють зв'язок, або
R₂ є аміногрупою субструктури -NR'R'',
де R' та R'' можуть бути, незалежно один від одного, воднем чи будь-якою алкільною або циклоалкільною групою, що має 1-6 атомів вуглецю, за умови, що тоді R₃ є воднем,
R₄ є гідроксильною або кладинозильною групою структури



R₄ і R₅ можуть також разом утворювати карбонільну групу, за умови, що тоді R₁ є метильною групою,



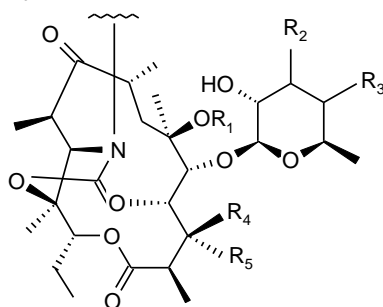
, M2

де
R₁ є воднем чи метильною групою,
R₂ і R₃ обидва є воднем або разом утворюють зв'язок, або
R₂ є аміногрупою субструктури -NR'R'',
де R' та R'' можуть бути, незалежно один від одного, воднем чи будь-якою алкільною або циклоалкільною групою, що має 1-6 атомів вуглецю, за умови, що тоді R₃ є воднем,

77166

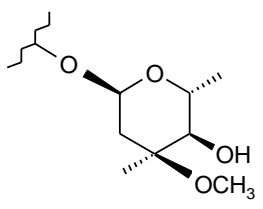
4

R₄ може бути будь-якою алкільною групою, що має 1-4 атомів вуглецю, більш прийнятно, метильною групою;

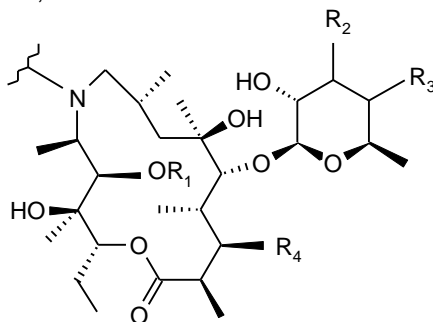


, M3

де
R₁ є воднем чи метильною групою,
R₂ і R₃ обидва є воднем або разом утворюють зв'язок, або
R₂ є аміногрупою субструктури -NR'R'',
де R' та R'' можуть бути, незалежно один від одного, воднем чи будь-якою алкільною або циклоалкільною групою, що має 1-6 атомів вуглецю, за умови, що тоді R₃ є воднем,
R₄ є гідроксильною або кладинозильною групою структури



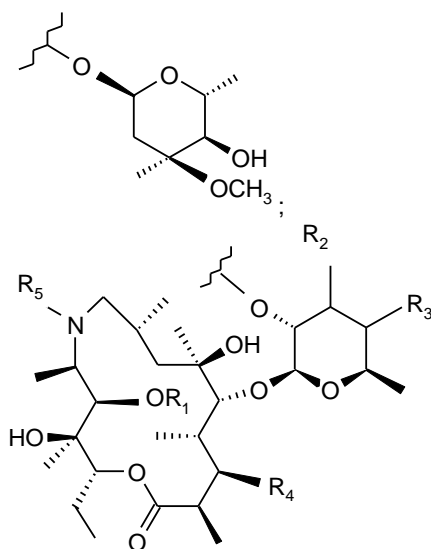
R₄ і R₅ можуть також разом утворювати карбонільну групу, за умови, що тоді R₁ є метильною групою;



, M4

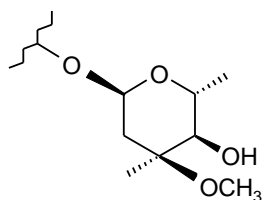
де
R₁ є воднем чи метильною групою,
R₂ і R₃ обидва є воднем або разом утворюють зв'язок, або
R₂ є аміногрупою субструктури -NR'R'',
де R' та R'' можуть бути, незалежно один від одного, воднем чи будь-якою алкільною або циклоалкільною групою, що має 1-6 атомів вуглецю, за умови, що тоді R₃ є воднем,
R₄ є гідроксильною або кладинозильною групою структури

5

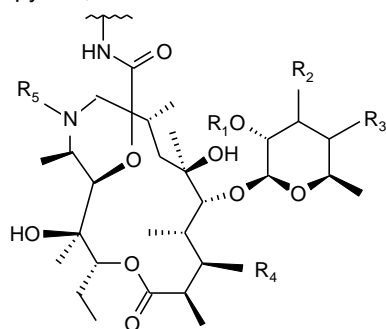


, M5

де
 R_1 є воднем чи метильною групою,
 R_2 і R_3 обидва є воднем або разом утворюють зв'язок, або
 R_2 є аміногрупою субструктури $-NR'R''$,
де R' та R'' можуть бути, незалежно один від одного, воднем чи будь-якою алкільною або циклоалкільною групою, що має 1-6 атомів вуглецю, за умови, що тоді R_3 є воднем,
 R_4 є гідроксильною або клдинозильною групою структури:



R_5 може бути будь-якою алкільною групою, що має 1-4 атомів вуглецю, більш прийнятно, метильною групою,



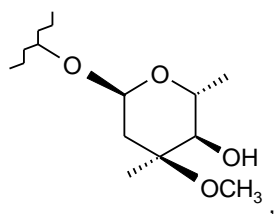
, M6

де
 R_1 є воднем чи ацетильною групою,
 R_2 і R_3 обидва є воднем або разом утворюють зв'язок, або
 R_2 є аміногрупою субструктури $-NR'R''$,
де R' та R'' можуть бути, незалежно один від одного, воднем чи будь-якою алкільною або циклоалкільною групою, що має 1-6 атомів вуглецю, за умови, що тоді R_3 є воднем,

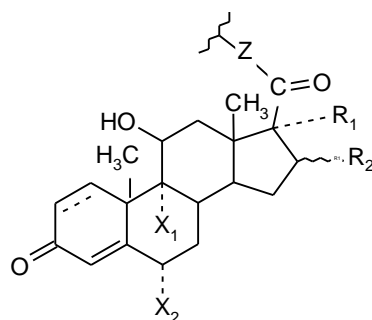
77166

6

R_4 є гідроксильною або клдинозильною групою структури

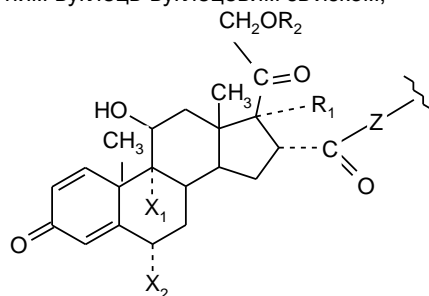


R_5 може бути будь-якою алкільною групою, що має 1-4 атомів вуглецю, більш прийнятно, метильною групою,
і A означає протизапальну стероїдну субодиницю, вибрану з групи, що складається з:



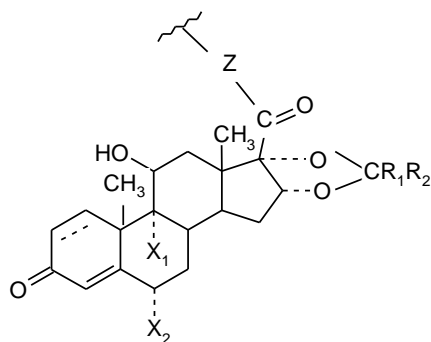
, A1

де Z означає кисень або NH групу,
 R_1 являє собою водень або гідроксильну чи О-ацильну чи О-алкільну групу,
 R_2 є воднем чи метильною групою, яка може бути орієнтована у α - чи β -положенні,
 X_1 є воднем або галогеном,
 X_2 є воднем або галогеном,
причому галоген означає фтор, хлор або бром,
1,2-положення може бути подвійним або одинарним вуглець-вуглецевим зв'язком,



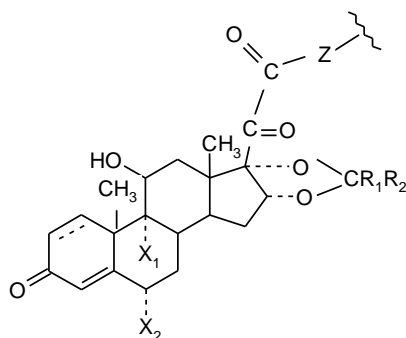
, A2

де Z означає кисень або NH групу,
 R_1 являє собою водень або гідроксильну чи О-ацильну чи О-алкільну групу,
 R_2 є воднем чи ацильною групою,
 X_1 є воднем або галогеном,
 X_2 є воднем або галогеном, причому галоген означає фтор, хлор або бром,



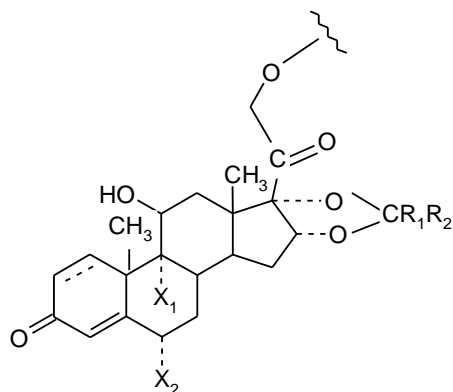
A3

або її стереоізомерні форми, де 1,2-положення означає насичений або ненасичений подвійний зв'язок, де Z є киснем або NH групою, R₁ є воднем, нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюжком з 1-4 атомами вуглецю, R₂ є воднем, нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюжком з 1-10 атомами вуглецю, за умови, що R₁ і R₂ одночасно не є воднем, X₁ є воднем або галогеном, X₂ є воднем або галогеном, причому галоген означає фтор, хлор або бром;



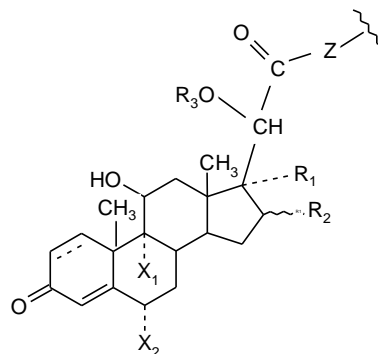
A4

або її стереоізомерні форми, де 1,2-положення означає насичений або ненасичений подвійний зв'язок, де Z є киснем або NH групою, R₁ є воднем, нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюжком з 1-4 атомами вуглецю, R₂ є воднем, нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюжком з 1-10 атомами вуглецю, за умови, що R₁ і R₂ одночасно не є воднем, X₁ є воднем або галогеном, X₂ є воднем або галогеном, причому галоген означає фтор, хлор або бром;



A5

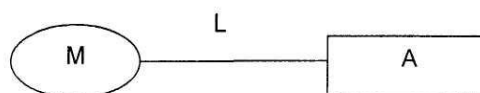
або її стереоізомерні форми, де 1,2-положення означає насичений або ненасичений подвійний зв'язок, R₁ є воднем, нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюжком з 1-4 атомами вуглецю, R₂ є воднем, нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюжком з 1-10 атомами вуглецю, за умови, що R₁ і R₂ одночасно не є воднем, X₁ є воднем або галогеном, X₂ є воднем або галогеном, причому галоген означає фтор, хлор або бром;



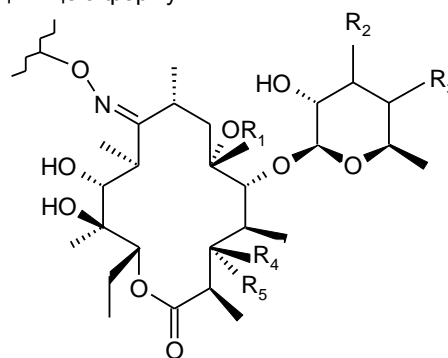
, A6

де Z означає кисень або NH групу, R₁ являє собою водень або гідроксильну групу з вільним воднем або гідроксильну групу чи О-ацильну чи О-алкільну групу, R₂ є воднем чи метильною групою, яка може бути орієнтована у α- чи β-положенні, R₃ є воднем або радикалом кислоти, що містить 1-4 атоми вуглецю, X₁ є воднем або галогеном, X₂ є воднем або галогеном, причому галоген означає фтор, хлор або бром, 1,2-положення може бути подвійним або одинарним вуглець-вуглецевим зв'язком, а L означає лінкер, що зв'язує субодиницю М з А, або її фармацевтично прийнятна сіль чи сольват.

2. Сполуки, їх солі та сольвати структури I



які відрізняються тим, що М є макролідною субодиницею формул



, M1

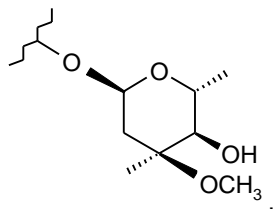
де R₁ є воднем чи метильною групою, R₂ і R₃ обидва є воднем або разом утворюють зв'язок, або

R_2 є аміногрупою субструктури

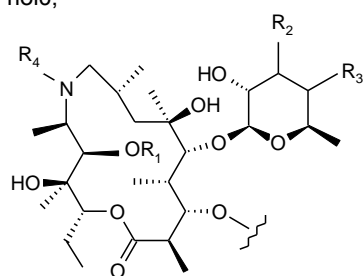
$-NR'R''$,

де R' та R'' можуть бути, незалежно один від одного, воднем чи будь-якою алкільною або циклоалкільною групою, що має 1-6 атомів вуглецю, за умови, що тоді R_3 є воднем,

R_4 є гідроксильною або кладинозильною групою структури



R_4 і R_5 можуть також разом утворювати карбонільну групу, за умови, що тоді R_1 є метильною групою;



M2

де

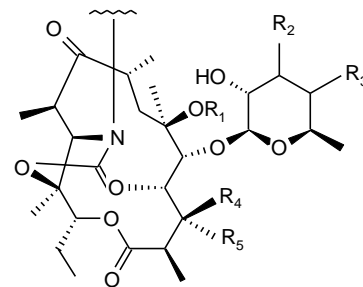
R_1 є воднем чи метильною групою,

R_2 і R_3 обидва є воднем або разом утворюють зв'язок, або

R_2 є аміногрупою субструктури $-NR'R''$,

де R' та R'' можуть бути, незалежно один від одного, воднем чи будь-якою алкільною або циклоалкільною групою, що має 1-6 атомів вуглецю, за умови, що тоді R_3 є воднем,

R_4 може бути будь-якою алкільною групою, що має 1-4 атомів вуглецю, більш прийнятно, метильною групою;



, M3

де

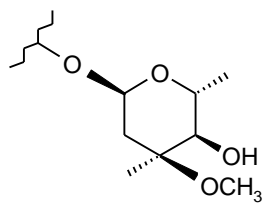
R_1 є воднем чи метильною групою,

R_2 і R_3 обидва є воднем або разом утворюють зв'язок, або

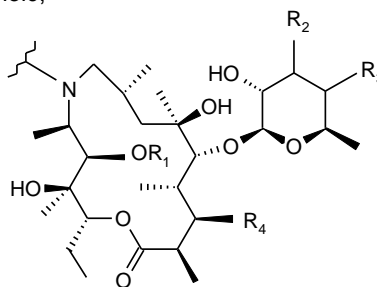
R_2 є аміногрупою субструктури $-NR'R''$,

де R' та R'' можуть бути, незалежно один від одного, воднем чи будь-якою алкільною або циклоалкільною групою, що має 1-6 атомів вуглецю, за умови, що тоді R_3 є воднем,

R_4 є гідроксильною або кладинозильною групою структури



R_4 і R_5 можуть також разом утворювати карбонільну групу, за умови, що тоді R_1 є метильною групою;



M4

де

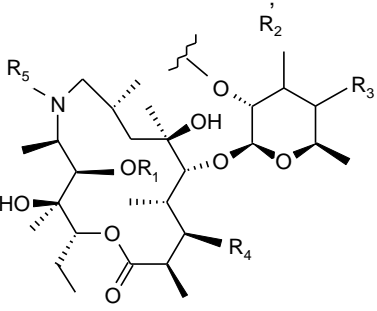
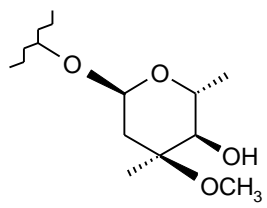
R_1 є воднем чи метильною групою,

R_2 і R_3 обидва є воднем або разом утворюють зв'язок, або

R_2 є аміногрупою субструктури $-NR'R''$,

де R' та R'' можуть бути, незалежно один від одного, воднем чи будь-якою алкільною або циклоалкільною групою, що має 1-6 атомів вуглецю, за умови, що тоді R_3 є воднем,

R_4 є гідроксильною або кладинозильною групою структури



, M5

де

R_1 є воднем чи метильною групою,

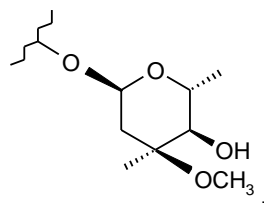
R_2 і R_3 обидва є воднем або разом утворюють зв'язок, або

R_2 є аміногрупою субструктури $-NR'R''$,

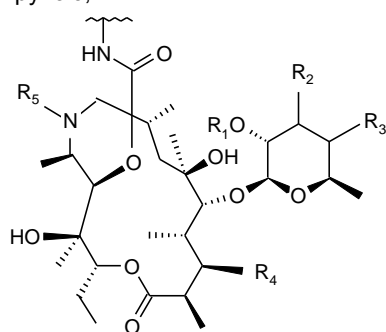
де R' та R'' можуть бути, незалежно один від одного, воднем чи будь-якою алкільною або циклоалкільною групою, що має 1-6 атомів вуглецю, за умови, що тоді R_3 є воднем,

R_4 є гідроксильною або кладинозильною групою структури

11



R_5 може бути будь-якою алкільною групою, що має 1-4 атомів вуглецю, більш прийнятно, метильною групою;



, M6

де

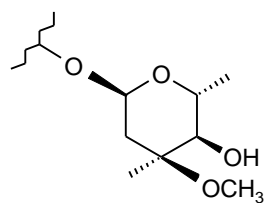
R_1 є воднем чи ацетильною групою,

R_2 і R_3 обидва є воднем або разом утворюють зв'язок, або

R_2 є аміногрупою субструктури $-NR'R''$,

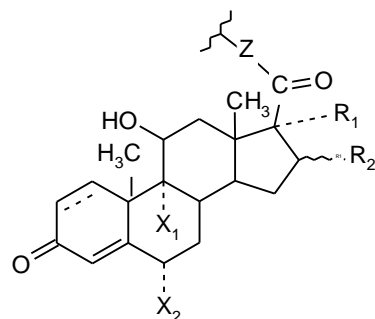
де R' та R'' можуть бути, незалежно один від одного, воднем чи будь-якою алкільною або циклоалкільною групою, що має 1-6 атомів вуглецю, за умови, що тоді R_3 є воднем,

R_4 є гідроксильною або клединозильною групою структури



R_5 може бути будь-якою алкільною групою, що має 1-4 атомів вуглецю, більш прийнятно, метильною групою;

і А є протизапальною субодиницею формул:



, A1

де Z означає кисень або NH групу, R_1 являє собою водень або гідроксильну чи О-ацильну чи О-алкілну групу,

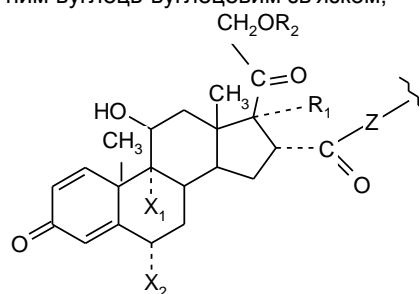
R_2 є воднем чи метильною групою, яка може бути орієнтована у α - чи β -положенні,

X_1 є воднем або галогеном,

77166

12

X_2 є воднем або галогеном, причому галоген означає фтор, хлор або бром, 1,2-положення може бути подвійним або одинарним вуглець-вуглецевим зв'язком,



, A2

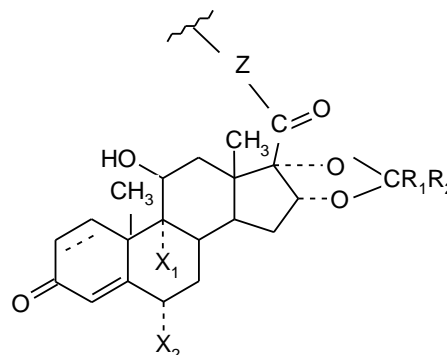
де Z означає кисень або NH групу, R_1 являє собою водень або гідроксильну чи О-ацильну чи О-алкілну групу,

R_2 є воднем чи ацильною групою,

X_1 є воднем або галогеном,

X_2 є воднем або галогеном,

причому галоген означає фтор, хлор або бром,



A3

або їх стереоізомерні форми, де 1,2-положення означає насичений або ненасичений подвійний зв'язок, де Z є киснем або NH групою,

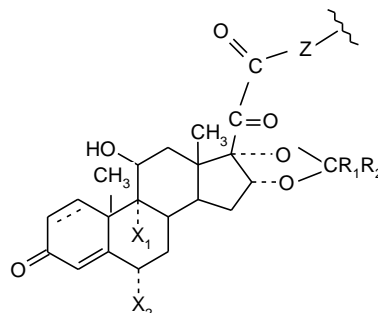
R_1 є воднем, нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюжком з 1-4 атомами вуглецю,

R_2 є воднем, нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюжком з 1-10 атомами вуглецю, за умови, що R_1 і R_2 одночасно не є воднем,

X_1 є воднем або галогеном,

X_2 є воднем або галогеном,

причому галоген означає фтор, хлор або бром;

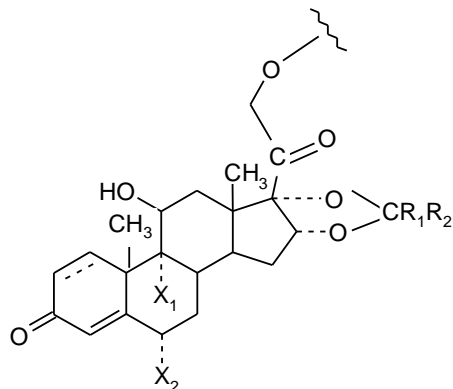


A4

або їх стереоізомерні форми, де 1,2-положення означає насичений або ненасичений подвійний зв'язок, де Z є киснем або NH групою,

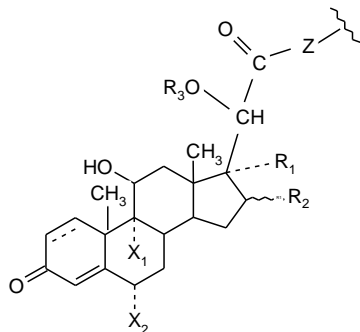
R_1 є воднем, нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюжком з 1-4 атомами вуглецю,

R_2 є воднем, нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюжком з 1-10 атомами вуглецю, за умови, що R_1 і R_2 одночасно не є воднем, X_1 є воднем або галогеном, X_2 є воднем або галогеном, причому галоген означає фтор, хлор або бром;



A5

або їх стереоізомерні форми, де 1,2-положення означає насичений або ненасичений подвійний зв'язок, R_1 є воднем, нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюжком з 1-4 атомами вуглецю, R_2 є воднем, нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюжком з 1-10 атомами вуглецю, за умови, що R_1 і R_2 одночасно не є воднем, X_1 є воднем або галогеном, X_2 є воднем або галогеном, причому галоген означає фтор, хлор або бром;



, A6

де Z означає кисень або NH групу, R_1 являє собою водень або гідроксильну групу з вільним воднем або гідроксильну групу чи О-ацильну чи О-алкільну групу, R_2 є воднем чи метильною групою, яка може бути орієнтована у α - чи β - положенні, R_3 є воднем або радикалом кислоти, що містить 1-4 атоми вуглецю, X_1 є воднем або галогеном, X_2 є воднем або галогеном, причому галоген означає фтор, хлор або бром, 1,2-положення може бути подвійним або одинарним вуглець-вуглецевим зв'язком, і L є ланцюжком формули $-CR_1R_2(CR_3R_4)_nCR_5R_6-$, де $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ можуть бути воднем, C_1-C_4 -алкілом, арилом, метокси, галогеном, гідрокси або меркапто групами, де n є 1-10, і одна чи кілька $-CR_3R_4$ -груп можуть бути заміщені киснем, сіркою, ароматичним ядром чи аміногрупою, що додатко-

во містить водень, або C_1-C_4 алкільною або арильною групою, або $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ можуть також разом утворювати один чи кілька подвійних чи потрійних зв'язків у ланцюжку, таким чином утворюючи алкеніл або алкініл, за умови, що принаймні одна метиленова група розташована в положенні, в якому зв'язувальна група L зв'язана з субодиницею А.

3. Сполука та сіль за будь-яким з пп. 1-2, які **відрізняються** тим, що макролідна субодиниця М структури I подана загальною структурою M1,

де

R_1 є метильною групою,

R_2 є диметиламіногрупою,

за умови, що тоді R_3 є воднем,

R_4 означає кладинозу,

R_4 і R_5 можуть також разом утворювати карбонільну групу,

і стероїдна субодиниця структури I являє собою одну з структур A1 - A4 і A6,

де A1 визначена у пп. 1 і 2,

де Z являє собою кисень або NH групу,

R_1 являє собою гідроксильну групу, яка може мати вільний водень або додатково алкілована алкільною групою R' , що має 1-4 атомів вуглецю, більш прийнятно, метильною групою,

R_2 є воднем чи метильною групою,

X_1 є воднем або фтором,

X_2 є воднем,

де A2 визначена у пп. 1 і 2,

де Z являє собою кисень або NH групу,

R_1 є воднем,

R_2 є воднем,

X_1 є фтором,

X_2 є воднем,

де A3 визначена у пп. 1 і 2,

де Z являє собою кисень або NH групу,

1,2-положення є ненасиченим,

R_1 і R_2 являють собою метильні групи,

X_1 є фтором,

X_2 є фтором,

де A4 визначена у пп. 1 і 2,

де Z являє собою кисень або NH групу,

1,2-положення є ненасиченим,

R_1 і R_2 являють собою метильні групи,

X_1 є фтором,

X_2 є фтором,

де A6 визначена у пп. 1 і 2,

де Z являє собою кисень або NH групу,

1,2-положення є подвійним вуглець-вуглецевим зв'язком,

R_1 є гідроксильною групою,

R_2 є воднем чи метильною групою у α - або β - положенні, більш прийнятно, в α - положенні,

R_3 є воднем,

X_1 є воднем, фтором або хлором,

X_2 є воднем або фтором,

де ланцюжок L такий, як визначено у п. 2,

де $R_1 - R_4$ є воднем, і n дорівнює 1-10.

4. Сполука та сіль за будь-яким з пп. 1-2, які **відрізняються** тим, що макролідна субодиниця М структури I подана загальною структурою M2,

де

R_1 є воднем,

R_2 є диметиламіногрупою,

за умови, що тоді R_3 є воднем,
 R_4 є метильною групою,
і стероїдна субодинація структури I являє собою одну з структур A1 - A4 і A6,
де A1 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
 R_1 являє собою гідроксильну групу, яка може мати вільний водень або додатково алкілована алкільною групою R' , що має 1-4 атомів вуглецю, більш прийнятно, метильною групою,
 R_2 є воднем чи метильною групою,
 X_1 є воднем або фтором,
 X_2 є воднем,
де A2 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
 R_1 є воднем,
 R_2 є воднем,
 X_1 є фтором,
 X_2 є воднем,
де A3 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
1,2-положення є ненасиченим,
 R_1 і R_2 являють собою метильні групи,
 X_1 є фтором,
 X_2 є фтором,
де A4 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
1,2-положення є ненасиченим,
 R_1 і R_2 являють собою метильні групи,
 X_1 є фтором,
 X_2 є фтором,
де A6 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
1,2-положення є подвійним вуглець-вуглецевим зв'язком,
 R_1 є гідроксильною групою,
 R_2 є воднем чи метильною групою у α - або β -положенні, більш прийнятно, в α -положенні,
 R_3 є воднем,
 X_1 є воднем, фтором або хлором,
 X_2 є воднем або фтором,
де ланцюжок L такий, як визначено у п. 2,
де R_1 - R_4 є воднем, і n дорівнює 1-10.
5. Сполука та сіль за будь-яким з пп. 1-2, які **відрізняються** тим, що макролідна субодинація M структури I подана загальною структурою M3,
де
 R_1 є воднем,
 R_2 є диметиламіногрупою,
за умови, що тоді R_3 є воднем,
 R_4 і R_5 можуть разом утворювати карбонільну групу,
і стероїдна субодинація структури I являє собою одну з структур A1 - A4 і A6,
де A1 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
 R_1 являє собою гідроксильну групу, яка може мати вільний водень або додатково алкілована алкільною групою R' , що має 1-4 атомів вуглецю, більш прийнятно, метильною групою,
 R_2 є воднем чи метильною групою,
 X_1 є воднем або фтором,
 X_2 є воднем,
де A2 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,

R_1 є воднем,
 R_2 є воднем,
 X_1 є фтором,
 X_2 є воднем,
де A3 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
1,2-положення є ненасиченим,
 R_1 і R_2 являють собою метильні групи,
 X_1 є фтором,
 X_2 є фтором,
де A4 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
1,2-положення є ненасиченим,
 R_1 і R_2 являють собою метильні групи,
 X_1 є фтором,
 X_2 є фтором,
де A6 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
1,2-положення є подвійним вуглець-вуглецевим зв'язком,
 R_1 є гідроксильною групою,
 R_2 є воднем чи метильною групою у α - або β -положенні, більш прийнятно, в α -положенні,
 R_3 є воднем,
 X_1 є воднем, фтором або хлором,
 X_2 є воднем або фтором,
де ланцюжок L такий, як визначено у п. 2,
де R_1 - R_4 є воднем, і n дорівнює 1-10.
6. Сполука та сіль за будь-яким з пп. 1-2, які **відрізняються** тим, що макролідна субодинація M структури I подана загальною структурою M4,
де
 R_1 є воднем,
 R_2 є диметиламіногрупою,
за умови, що тоді R_3 є воднем,
 R_4 є кладиною або гідроксильною групою,
і стероїдна субодинація структури I являє собою одну з структур A1 - A4 і A6,
де A1 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
 R_1 являє собою гідроксильну групу, яка може мати вільний водень або додатково алкілована алкільною групою R' , що має 1-4 атомів вуглецю, більш прийнятно, метильною групою,
 R_2 є воднем чи метильною групою,
 X_1 є воднем або фтором,
 X_2 є воднем,
де A2 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
 R_1 є воднем,
 R_2 є воднем,
 X_1 є фтором,
 X_2 є воднем,
де A3 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
1,2-положення є ненасиченим,
 R_1 і R_2 являють собою метильні групи,
 X_1 є фтором,
 X_2 є фтором,
де A4 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
1,2-положення є ненасиченим,
 R_1 і R_2 являють собою метильні групи,
 X_1 є фтором,
 X_2 є фтором,

де A6 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
1,2-положення є подвійним вуглець-вуглецевим зв'язком,
R₁ є гідроксильною групою,
R₂ є воднем чи метильною групою у α - або β -положенні, більш прийнятно, в α -положенні,
R₃ є воднем,
X₁ є воднем, фтором або хлором,
X₂ є воднем або фтором,
де ланцюжок L такий, як визначено у п. 2,
де R₁ - R₄ є воднем, і n дорівнює 2-10.

7. Сполука та сіль за будь-яким з пп. 1-2, які **відрізняються** тим, що макролідна субодиниця M структури I подана загальною структурою M5,

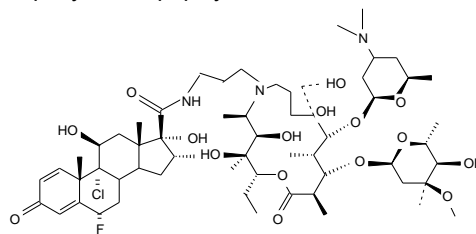
де
R₁ є воднем,
R₂ є диметиламіногрупою,
за умови, що тоді R₃ є воднем,
R₄ є кладинозою або гідроксильною групою,
R₅ є метильною групою,
і стероїдна субодиниця структури I являє собою одну з структур A1 - A4 і A6,
де A1 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
R₁ являє собою гідроксильну групу, яка може мати вільний водень або додатково алкілована алкільною групою R', що має 1-4 атомів вуглецю, більш прийнятно метильною групою,
R₂ є воднем чи метильною групою,
X₁ є воднем або фтором,
X₂ є воднем,
де A2 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
R₁ є воднем,
R₂ є воднем,
X₁ є фтором,
X₂ є воднем,
де A3 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
1,2-положення є ненасиченим,
R₁ і R₂ являють собою метильні групи,
X₁ є фтором,
X₂ є фтором,
де A4 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
1,2-положення є ненасиченим,
R₁ і R₂ являють собою метильні групи,
X₁ є фтором,
X₂ є фтором,
де A6 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
1,2-положення є подвійним вуглець-вуглецевим зв'язком,
R₁ є гідроксильною групою,
R₂ є воднем чи метильною групою у α - або β -положенні, більш прийнятно, в α -положенні,
R₃ є воднем,
X₁ є воднем, фтором або хлором,
X₂ є воднем або фтором,
де ланцюжок L такий, як визначено у п. 2,
де R₁ - R₄ є воднем, і n дорівнює 2-10.

8. Сполука та сіль за будь-яким з пп. 1-2, які **відрізняються** тим, що макролідна субодиниця M структури I подана загальною структурою M6,

де

R₁ є воднем,
R₂ є диметиламіногрупою,
за умови, що тоді R₃ є воднем,
R₄ є кладинозою або гідроксильною групою,
R₅ є метильною групою,
і стероїдна субодиниця структури I являє собою одну з більш прийнятних структур A1 - A4 і A6,
де A1 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
R₁ являє собою гідроксильну групу, яка може мати вільний водень або додатково алкілована алкільною групою R', що має 1-4 атомів вуглецю, більш прийнятно, метильною групою,
R₂ є воднем чи метильною групою,
X₁ є воднем або фтором,
X₂ є воднем,
де A2 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
R₁ є воднем,
R₂ є воднем,
X₁ є фтором,
X₂ є воднем,
де A3 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
1,2-положення є ненасиченим,
R₁ і R₂ являють собою метильні групи,
X₁ є фтором,
X₂ є фтором,
де A4 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
1,2-положення є ненасиченим,
R₁ і R₂ являють собою метильні групи,
X₁ є фтором,
X₂ є фтором,
де A6 визначена у пп. 1 і 2,
де Z являє собою кисень або NH групу,
1,2-положення є подвійним вуглець-вуглецевим зв'язком,
R₁ є гідроксильною групою,
R₂ є воднем чи метильною групою у α - або β -положенні, більш прийнятно, в α -положенні,
R₃ є воднем,
X₁ є воднем, фтором або хлором,
X₂ є воднем або фтором,
де ланцюжок L такий, як визначено у п. 2,
де R₁ - R₄ є воднем, і n дорівнює 2-10.

9. Сполука 1 за будь-яким з пп. 1, 2 і 6, яка характеризується формулою

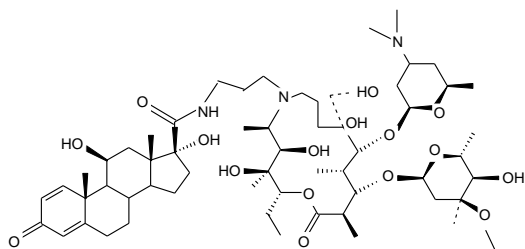


10. Сполука 2 за будь-яким з пп. 1, 2 і 6, яка характеризується формулою

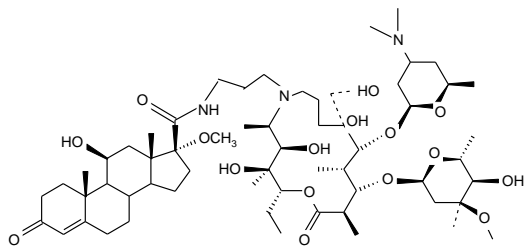
19

77166

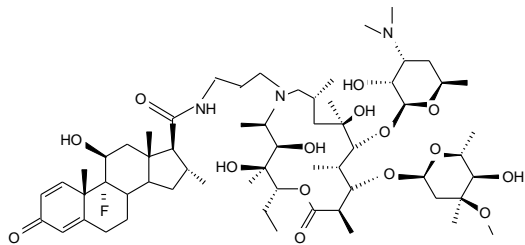
20



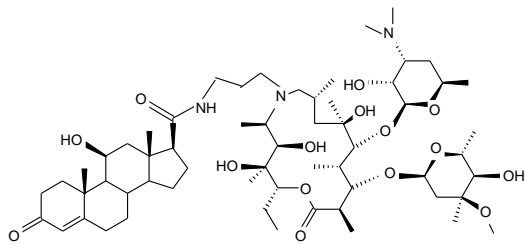
11. Сполука 3 за будь-яким з пп. 1, 2 і 6, яка характеризується формулою



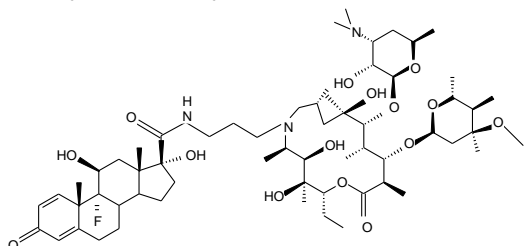
12. Сполука 4 за будь-яким з пп. 1, 2 і 6, яка характеризується формулою



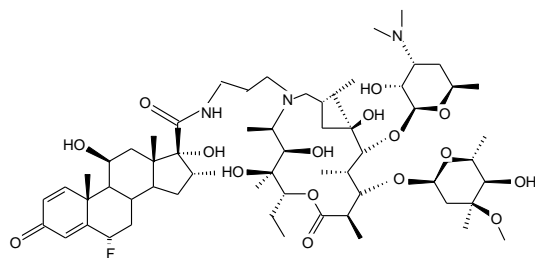
13. Сполука 5 за будь-яким з пп. 1, 2 і 6, яка характеризується формулою



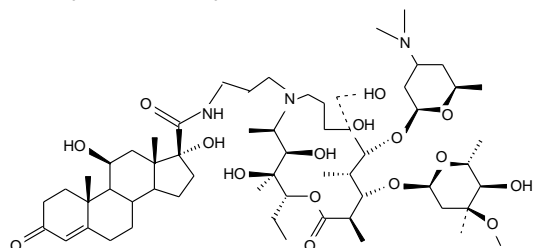
14. Сполука 6 за будь-яким з пп. 1, 2 і 6, яка характеризується формулою



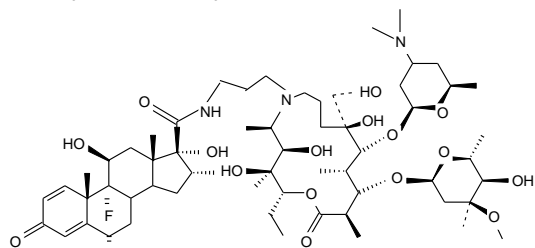
15. Сполука 7 за будь-яким з пп. 1, 2 і 6, яка характеризується формулою



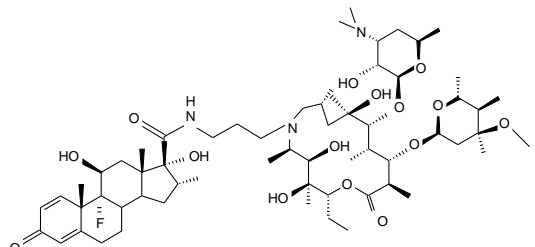
16. Сполука 8 за будь-яким з пп. 1, 2 і 6, яка характеризується формулою



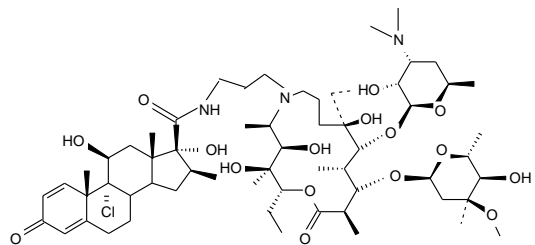
17. Сполука 9 за будь-яким з пп. 1, 2 і 6, яка характеризується формулою



18. Сполука 10 за будь-яким з пп. 1, 2 і 6, яка характеризується формулою



19. Сполука 11 за будь-яким з пп. 1, 2 і 6, яка характеризується формулою

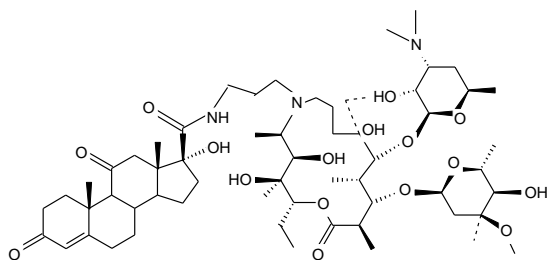


20. Сполука 12 за будь-яким з пп. 1, 2 і 6, яка характеризується формулою

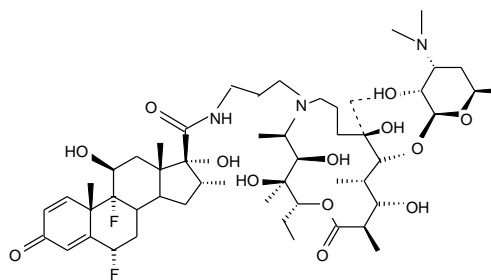
21

77166

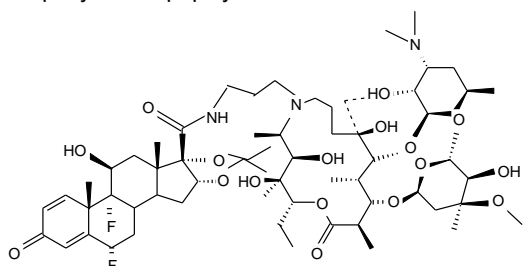
22



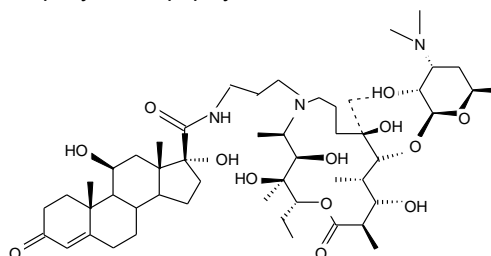
21. Сполука 13 за будь-яким з пп. 1, 2 і 6, яка характеризується формулою



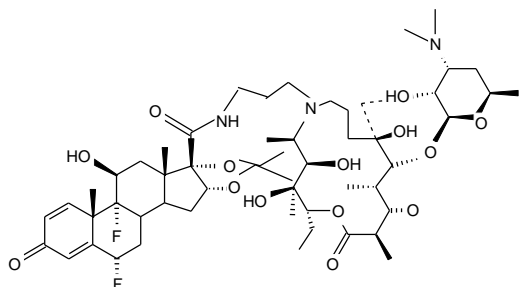
26. Сполука 18 за будь-яким з пп. 1, 2 і 6, яка характеризується формулою



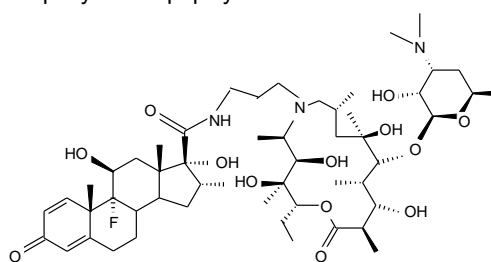
22. Сполука 14 за будь-яким з пп. 1, 2 і 6, яка характеризується формулою



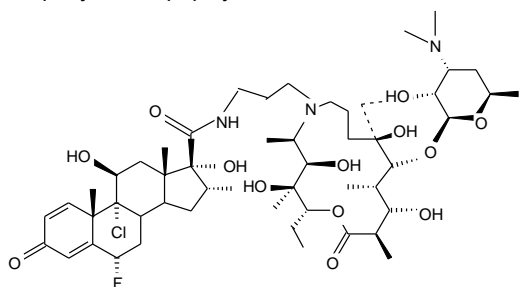
27. Сполука 19 за будь-яким з пп. 1, 2 і 6, яка характеризується формулою



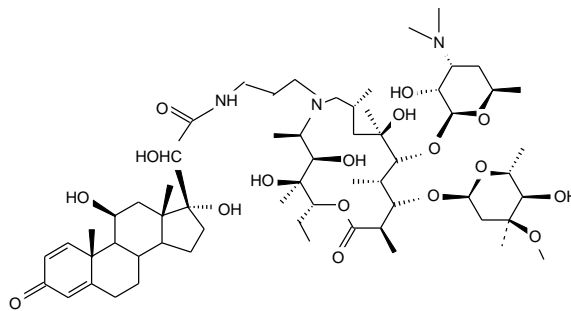
23. Сполука 15 за будь-яким з пп. 1, 2 і 6, яка характеризується формулою



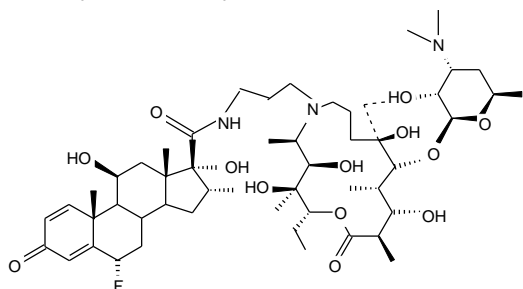
28. Сполука 20 за будь-яким з пп. 1, 2 і 6, яка характеризується формулою



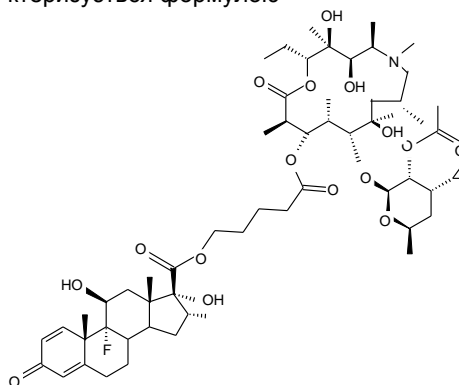
24. Сполука 16 за будь-яким з пп. 1, 2 і 6, яка характеризується формулою



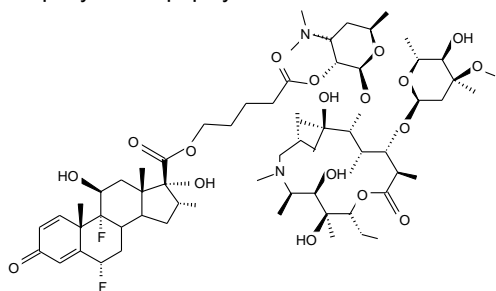
29. Сполука 21 за будь-яким з пп. 1, 2 і 4, яка характеризується формулою



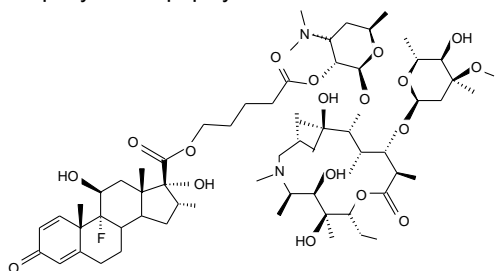
25. Сполука 17 за будь-яким з пп. 1, 2 і 6, яка характеризується формулою



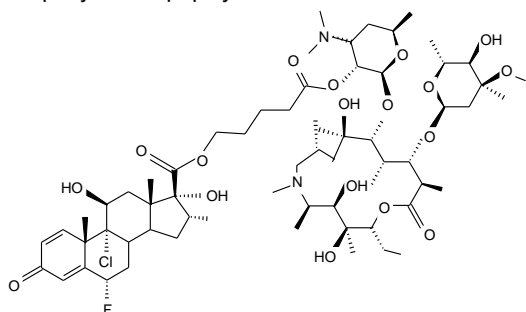
30. Сполука 22 за будь-яким з пп. 1, 2 і 7, яка характеризується формулою



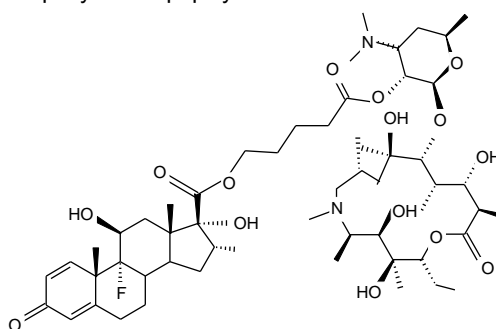
31. Сполука 23 за будь-яким з пп. 1, 2 і 7, яка характеризується формулою



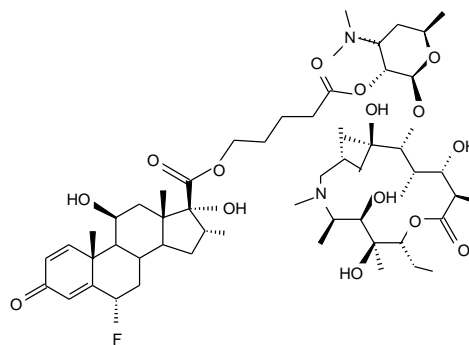
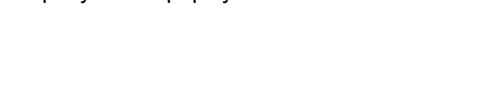
32. Сполука 24 за будь-яким з пп. 1, 2 і 7, яка характеризується формулою



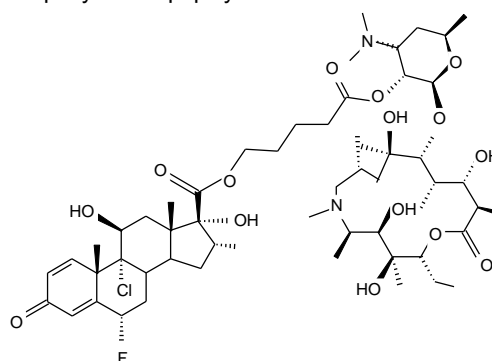
33. Сполука 25 за будь-яким з пп. 1, 2 і 7, яка характеризується формулою



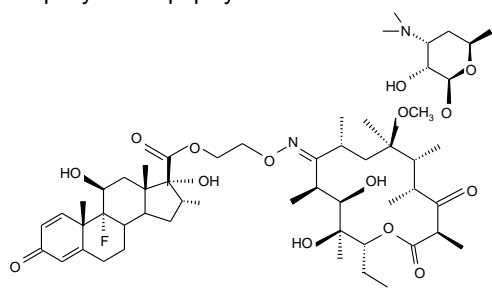
34. Сполука 26 за будь-яким з пп. 1, 2 і 7, яка характеризується формулою



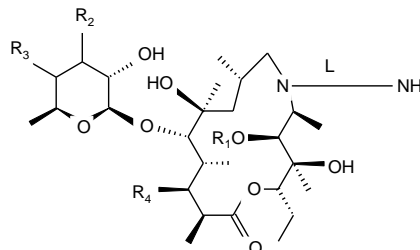
35. Сполука 27 за будь-яким з пп. 1, 2 і 7, яка характеризується формулою



36. Сполука 28 за будь-яким з пп. 1, 2 і 3, яка характеризується формулою



37. Спосіб одержання сполук загальної структури I, де всі символи і радикали мають значення, наведені у пп. 1 і 2, який **відрізняється** тим, що сполуки одержують з відповідної стероїдної частини, поданої структурними формулами A1 - A4 та A6, де всі радикали та символи мають значення, наведені для субструктур A1 - A4 та A6, і макролідної проміжної сполуки, поданої структурною формулою M11

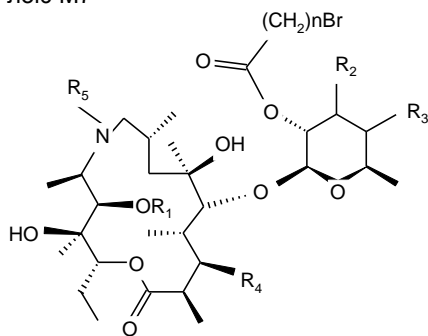


, M11

шляхом з'єднання їх через відповідні ланцюжки, подані структурою L, де для формування амідного зв'язку з карбонових кислот стероїдних субодниць, поданих формулами A1 - A4 і A6, використовують активацію карбоксидімідом та бензотриазолом (НОВТ) в безводному дихлорметані у

присутності основи, такої як триетиламін, при кімнатній температурі у потоці придатного інертного газу.

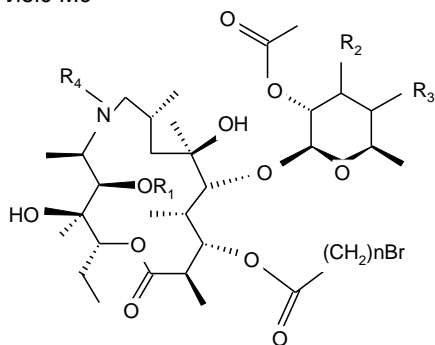
38. Спосіб одержання сполук загальної структури I, де всі символи і радикали мають значення, наведені у пп. 1 і 2, який **відрізняється** тим, що сполуки одержують з відповідної стероїдної частини, поданої структурними формулами A1 - A4 та A6, де всі радикали та символи мають значення, наведені для субструктур A1 - A4 та A6, і макролідної проміжної сполуки, поданої структурною формулою M7



, M7

шляхом з'єднання їх через відповідні ланцюжки, подані структурною L, де для формування складно-ефірного зв'язку з карбонових кислот стероїдних субодиноць, поданих формулами A1 - A4 і A6, проводять реакцію з K_2CO_3 в безводному диметилформаміді у потоці придатного інертного газу.

39. Спосіб одержання сполук загальної структури I, де всі символи і радикали мають значення, наведені у пп. 1 і 2, який **відрізняється** тим, що сполуки одержують з відповідної стероїдної частини, поданої структурними формулами A1 - A4 та A6, де всі радикали та символи мають значення, наведені для субструктур A1 - A4 та A6, і макролідної проміжної сполуки, поданої структурною формулою M9

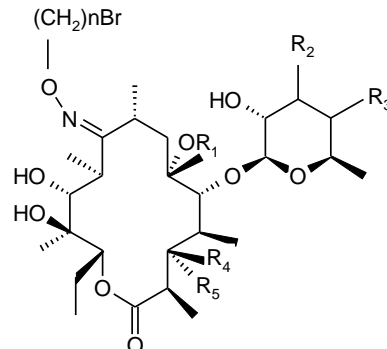


, M9

шляхом з'єднання їх через відповідні ланцюжки, подані структурною L, де для формування складно-ефірного зв'язку з карбонових кислот стероїдних субодиноць, поданих формулами A1 - A4 і A6, проводять реакцію з K_2CO_3 в безводному диметилформаміді у потоці придатного інертного газу.

40. Спосіб одержання сполук загальної структури I, де всі символи і радикали мають значення, наведені у пп. 1 і 2, який **відрізняється** тим, що сполуки одержують з відповідної стероїдної частини, поданої структурними формулами A1 - A4 та A6, де всі радикали та символи мають значення, наведені для субструктур A1 - A4 та A6, і макролідної

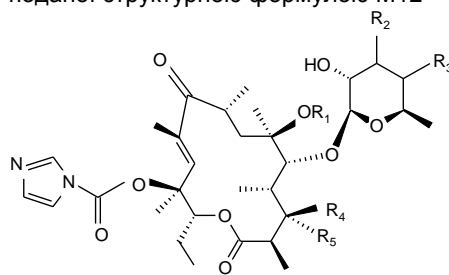
проміжної сполуки, поданої структурною формулою M10



, M10

шляхом з'єднання їх через відповідні ланцюжки, подані структурною L, де для формування складно-ефірного зв'язку з карбонових кислот стероїдних субодиноць, поданих формулами A1 - A4 і A6, проводять реакцію з K_2CO_3 в безводному диметилформаміді у потоці придатного інертного газу.

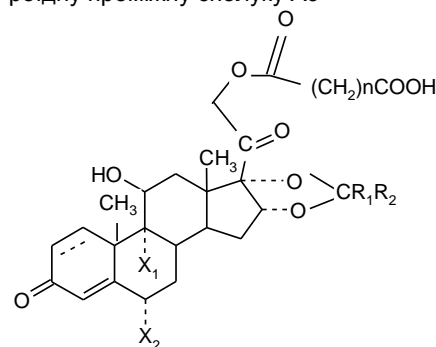
41. Спосіб одержання сполук загальної структури I, де всі символи і радикали мають значення, наведені у пп. 1 і 2, який **відрізняється** тим, що сполуки одержують з відповідної стероїдної частини, поданої структурними формулами A1 - A4 та A6, де всі радикали та символи мають значення, наведені для субструктур A1 - A4 та A6, де синтез здійснюють шляхом змішування стероїдної проміжної сполуки A8 і макролідної проміжної сполуки, поданої структурною формулою M12



, M12

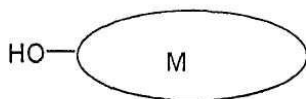
в ацетонітрилі при температурі від 20 до 60°C у потоці придатного інертного газу.

42. Спосіб одержання сполук загальної структури I, де всі символи і радикали мають значення, наведені у пп. 1 і 2, який **відрізняється** тим, що сполуки одержують з відповідної стероїдної частини, поданої структурними формулами A1 - A4 та A6, де всі радикали та символи мають значення, наведені для субструктур A1 - A4 та A6, де естерифікаційний синтез здійснюють, використовуючи стероїдну проміжну сполуку A9



A9

і макролід, що має вільну реактивну гідроксильну групу,



шляхом змішування їх з півалоїлхлоридом як активатором при кімнатній температурі у присутності основи, такої як триетиламін, у потоці придатного інертного газу.

43. Застосування сполук за пп. 1 - 36 в медицині та ветеринарії.

44. Застосування сполук за пп. 1-36 при лікуванні пацієнтів з запальними станами та захворюваннями.

45. Застосування сполук за пп. 1 - 36 при лікуванні пацієнтів з астмою, алергічними ринітами, назаль-

ними поліпами, кишковими захворюваннями, такими як хвороба Крона, колітами, виразковими колітами, дерматологічними запаленнями, такими як екзема, псоріаз, алергічний дерматит, нейродерматит, свербіж, кон'юнктивітами і ревматоїдними артрити.

46. Застосування сполук за пп. 1-36 при лікуванні та профілактиці запальних станів та захворювань, спричинених надлишковим нерегульованим продукуванням цитокінів і посередників запалення, в якому придатні фармацевтичні препарати можуть вводиться топічно, парентерально або перорально.

47. Застосування сполук за пп. 1 - 36 як активних речовин у фармацевтичних препаратах для перорального, ректального, парентерального, підшкірного та інгаляційного введення людям і тваринам.

Даний винахід стосується нових протизапальних сполук загальної структури I, їх солей і сольватів, способів їх приготування та використання цих сполук у лікуванні запальних захворювань та станів людей і тварин.

Протизапальні ліки можна поділити на стероїдні та нестероїдні. Стероїдні протизапальні сполуки все ще є найбільш ефективними для лікування запальних захворювань та станів, таких як астма, хронічне обструктивне легеневе захворювання, запальні назальні захворювання, такі як алергічні риніти, назальні поліпи, кишкові захворювання, такі як хвороба Крона, коліт, виразковий коліт, дерматологічні запалення, такі як екзема, псоріаз, алергічний дерматит, нейродерматит, свербіж, кон'юнктивіт і ревматоїдний артрит.

На додаток до відмінної активності та ефективності ліки цього типу також мають численні несприятливі дії, наприклад, на обмін вуглеводів, резорбцію кальцію, секрецію ендогенних кортико-стероїдів, а також фізіологічні функції гіпофізу, кори надниркових залоз і тимуса. Розроблені до цього часу стероїди високо ефективні проти запальних станів і процесів, оскільки вони інгібують багато медіаторів запалення, а їх системні несприятливі ефекти зменшені. Патентні заявки WO 94/13690, WO 94/14834, WO 92/13873 і WO 92/13872 розкривають так звані "м'які" стероїди або кортикостероїди, що піддаються гідролізу, призначені для місцевого застосування на місці запалення, із зменшеною системною несприятливою дією завдяки нестабільності "м'яких" стероїдів у сироватці: активний стероїд дуже швидко гідролізується в неактивну форму. Проте, ідеальний стероїд, позбавлений несприятливої дії у довгостроковому чи безперервному лікуванні, яке потрібне у випадку таких захворювань, як астма або хвороба Крона, все ще має бути винайдено. Проводиться інтенсивна робота з пошуку та розробки стероїдів з покращеними терапевтичними характеристиками.

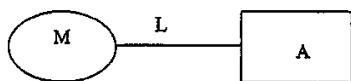
Нестероїдні протизапальні ліки різного механізму дії впливають на певні медіатори запалення,

таким чином забезпечуючи терапевтичний ефект. Через різницю механізмів дії та різницю в інгібуванні конкретних медіаторів запалення стероїдні та нестероїдні ліки мають різну протизапальну активність, отже за конкретних умов вони використовуються по черзі чи преференційно. На жаль, нестероїдні протизапальні ліки також не є абсолютно специфічними і виявляють несприятливу дію при застосуванні у більших концентраціях або протягом тривалого часу. Відомо, що багато нестероїдних протизапальних ліків діють як інгібітори ендогенного ферменту COX-1, що є дуже важливим для підтримання цілісності слизової оболонки шлунку. Таким чином, застосування зазначених ліків спричинює пошкодження слизової оболонки шлунку та кровотечу у численних пацієнтів. Для деяких протизапальних сполук (теофілін) відомо, що їх терапевтичний індекс дуже вузький, а це обмежує їх застосування.

Макролідні антибіотики нагромаджуються у різних клітинах організму, особливо у фагоцитних клітинах, таких як мононуклеарні клітини периферичної крові, очеревинних і альвеолярних макрофагах, а також рідкому оточенні бронхоальвеолярного епітелію [Glaude R. P. et al, Antimicrob. Agents Chemother., 33 1989, 277-282; Olsen K. M. et al, Antimicrob. Agents Chemother., 40 1996, 2582-2585]. Крім того, в літературі описана також відносно слабка запальна дія деяких макролідів. Отже, недавно було описано протизапальну дію похідних еритроміцину [J. Antimicrob. Chemother., 41, 1998, 37-46; WO 00/42055] і похідних азитроміцину [EP 0283055]. Протизапальна дія деяких макролідів також відома з досліджень *in vitro* та *in vivo* на лабораторних тваринах, таких як індукований зимосаном перитоніт у мишей [J. Antimicrob. Chemother. 30, 1992, 339-348] та викликане ендотоксином накопичення нейтрофілів у трахеях щурів [J. Immunol. 159, 1997, 3395-4005]. Модулюючий ефект макролідів на цитокіни, такі як інтерлейкін 8 (IL-8) [Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 156, 1997, 266-271] або інтерлейкін 5 (IL-5) [EP 0775489 і EP 0771564], також відомий.

Сполуки структури I відрізняються від досі відомих сполук своїм новим механізмом дії, що відрізняється селективним накопиченням в органах та клітинах - мішенях у зазначених вище запальних станах та захворюваннях. Така дія нових сполук, представлених структурою I, спричиняється макролідною частиною M завдяки зазначеним специфічним фармакокінетичним властивостям. Ці фармакокінетичні властивості дають змогу сполукам, представленим структурою I, діяти виключно в місці запалення у самих запальних клітинах шляхом інгібування продукування медіаторів запалення. Таким чином, вдається уникнути несприятливого системного впливу як кортикостероїдних, так і нестероїдних протизапальних сполук. Після місцевого застосування молекули швидко накопичуються в запальних клітинах, де вони діють шляхом інгібування продукування цитокінів і хемокінів, а також інших медіаторів і, таким чином, пригнічуючи запалення. Згідно з відомим та виявленим рівнем техніки сполуки структури I, що є предметом цього винаходу, їх фармакологічно прийнятні солі та фармацевтичні препарати, які їх містять, досі не були описані. Крім того, жодна з сполук, які є предметом даного винаходу, не була описана ані як протизапальна речовина, ані як інгібітор еозинофільного нагромадження в запальних тканинах.

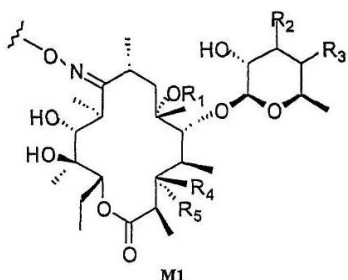
Предметом цього винаходу є нові сполуки, їх солі та сольвати структури I



де M являє собою макролідну субодиницю, що має властивість накопичуватись в запальних клітинах, A означає протизапальну субодиницю, яка може бути стероїдом чи нестероїдом, і L означає ланцюг, що зв'язує M та A,

а також покращена терапевтична дія цих сполук у лікуванні запальних захворювань і станів.

Більш конкретно, цей винахід стосується сполук, їх солей та сольватів структури I, де M означає макролідну субодиницю формул



де

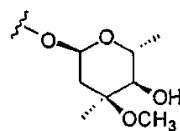
R₁ є воднем чи метильною групою,

R₂ і R₃ обидва є воднем або разом утворюють зв'язок, або R₂ є аміногрупою субструктури -NR'R''

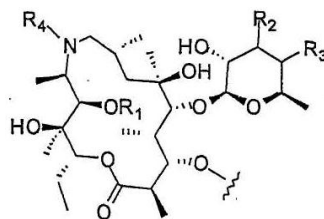
де R' та R'' можуть бути, незалежно один від одного, воднем чи будь-якою алкільною або циклоалкільною групою, що має 1-6 атомів вуглецю, за умови, що тоді R₃ є воднем,

R₄ є гідроксильною або кладинозильною гру-

пою структури



R₄ і R₅ можуть також разом утворювати карбонільну групу, за умови, що тоді R₁ є метильною групою;



M2

де

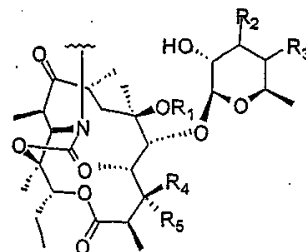
R₁ є воднем чи метильною групою,

R₂ і R₃ обидва є воднем або разом утворюють зв'язок, або

R₂ є аміногрупою субструктури -NR'R''

де R' та R'' можуть бути, незалежно один від одного, воднем чи будь-якою алкільною або циклоалкільною групою, що має 1-6 атомів вуглецю, за умови, що тоді R₃ є воднем,

R₄ може бути будь-якою алкільною групою, що має 1-4 атомів вуглецю, більш прийнятно, метильною групою;



M3

де

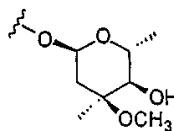
R₁ є воднем чи метильною групою,

R₂ і R₃ обидва є воднем або разом утворюють зв'язок, або

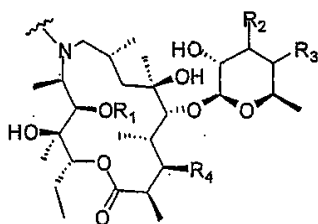
R₂ є аміногрупою субструктури -NR'R''

де R' та R'' можуть бути, незалежно один від одного, воднем чи будь-якою алкільною або циклоалкільною групою, що має 1-6 атомів вуглецю, за умови, що тоді R₃ є воднем,

R₄ є гідроксильною або кладинозильною групою структури



R₄ і R₅ можуть також разом утворювати карбонільну групу, за умови, що тоді R₁ є метильною групою;



M4

де

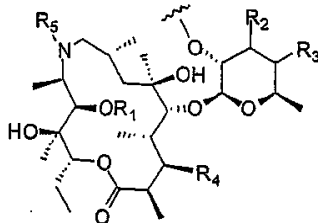
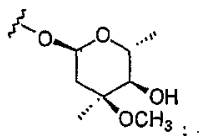
R₁ є воднем чи метильною групою,

R₂ і R₃ обидва є воднем або разом утворюють зв'язок, або

R₂ є аміногрупою субструктури -NR'R''

де R' та R'' можуть бути, незалежно один від одного, воднем чи будь-якою алкільною або циклоалкільною групою, що має 1-6 атомів вуглецю, за умови, що тоді R₃ є воднем,

R₄ є гідроксильною або кладинозильною групою структури



M5

де

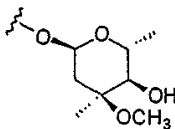
R₁ є воднем чи метильною групою,

R₂ і R₃ обидва є воднем або разом утворюють зв'язок, або

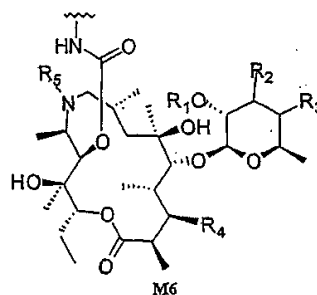
R₂ є аміногрупою субструктури -NR'R''

де R' та R'' можуть бути, незалежно один від одного, воднем чи будь-якою алкільною або циклоалкільною групою, що має 1-6 атомів вуглецю, за умови, що тоді R₃ є воднем,

R₄ є гідроксильною або кладинозильною групою структури



R₅ може бути будь-якою алкільною групою, що має 1-4 атомів вуглецю, більш прийнятно, метильною групою;



M6

де

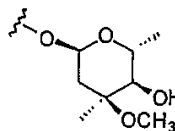
R₁ є воднем чи ацетильною групою,

R₂ і R₃ обидва є воднем або разом утворюють зв'язок, або

R₂ є аміногрупою субструктури -NR'R''

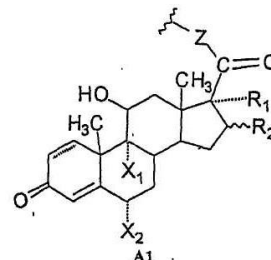
де R' та R'' можуть бути, незалежно один від одного, воднем чи будь-якою алкільною або циклоалкільною групою, що має 1-6 атомів вуглецю, за умови, що тоді R₃ є воднем,

R₄ є гідроксильною або кладинозильною групою структури



R₅ може бути будь-якою алкільною групою, що має 1-4 атомів вуглецю, більш прийнятно, метильною групою,

і A є протизапальною субодиницею формул:



A1

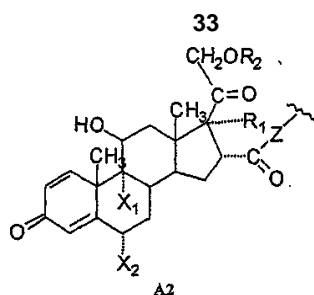
де Z означає кисень або NH групу, R₁ являє собою водень або гідроксильну чи O-ацильну чи O-алкільну групу,

R₂ є воднем чи метильною групою, яка може бути орієнтована у α- чи β-положенні,

X₁ є воднем або галогеном,

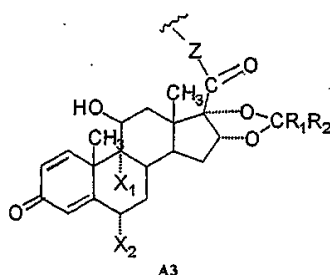
X₂ є воднем або галогеном,

причому галоген означає фтор, хлор або бром, 1,2-положення може бути подвійним або одинарним вуглець-вуглецевим зв'язком;



де Z означає кисень або NH групу, R_1 являє собою водень або гідроксильну чи О-ацильну чи О-алкільну групу,

R_2 є воднем чи ацильною групою,
 X_1 є воднем або галогеном,
 X_2 є воднем або галогеном,
 причому галоген означає фтор, хлор або бром;

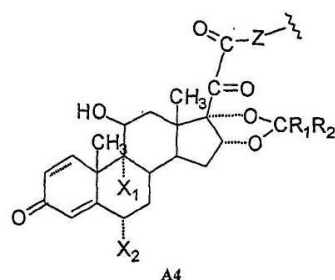


або її стереоізомерні форми, де 1,2-положення означає насичений або ненасичений подвійний зв'язок, де Z є киснем або NH групою,

R_1 є воднем, нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюжком з 1-4 атомами вуглецю,

R_2 є воднем, нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюжком з 1-10 атомами вуглецю, за умови, що R_1 і R_2 одночасно не є воднем,

X_1 є воднем або галогеном,
 X_2 є воднем або галогеном,
 причому галоген означає фтор, хлор або бром;



або її стереоізомерні форми, де 1,2-положення означає насичений або ненасичений подвійний зв'язок, де Z є киснем або NH групою,

R_1 є воднем, нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюжком з 1-4 атомами вуглецю,

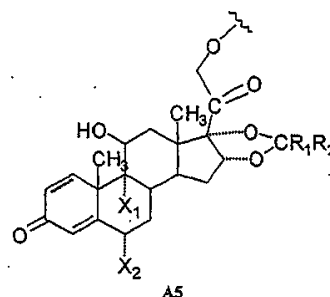
R_2 є воднем, нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюжком з 1-10 атомами вуглецю, за умови, що R_1 і R_2 одночасно не є воднем,

X_1 є воднем або галогеном,
 X_2 є воднем або галогеном, причому галоген

77166

34

означає фтор, хлор або бром;

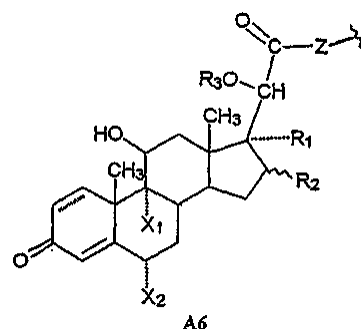


або її стереоізомерні форми, де 1,2-положення означає насичений або ненасичений подвійний зв'язок,

R_1 є воднем, нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюжком з 1-4 атомами вуглецю,

R_2 є воднем, нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюжком з 1-10 атомами вуглецю, за умови, що R_1 і R_2 одночасно не є воднем,

X_1 є воднем або галогеном,
 X_2 є воднем або галогеном,
 причому галоген означає фтор, хлор або бром,
 більш прийнятно, фтор;



де Z означає кисень або NH групу, R_1 являє собою водень або гідроксильну групу з вільним воднем або гідроксильну групу чи О-ацильну чи О-алкільну групу,

R_2 є воднем чи метильною групою, яка може бути орієнтована у а- чи b-положенні,

R_3 є воднем або радикалом кислоти, що містить 1-4 атоми вуглецю,

X_1 є воднем або галогеном,

X_2 є воднем або галогеном,

причому галоген означає фтор, хлор або бром, більш прийнятно, фтор, 1,2-положення може бути подвійним або одинарним вуглець-вуглецевим зв'язком,

і L є ланцюжком формули $CR_1R_2(CR_3R_4)_nCR_5R_6$,

де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 можуть бути воднем, C_1 - C_4 -алкілом, арилом, метокси, галогеном, гідрокси або меркапто групами, де n є 1-10, і

одна чи кілька $-CR_3R_4-$ груп можуть бути заміщені киснем, сіркою, ароматичним ядром чи аміногрупою, що додатково містить водень, або C_1 - C_4 алкільною або арильною групою,

або R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 можуть також разом

утворювати один чи кілька подвійних або потрійних зв'язків у ланцюжку, таким чином утворюючи алкеніл чи алкініл, за умови, що, принаймні, одна метиленова група розташована в кінці групи L, що зв'язує.

Ланцюжок ковалентно зв'язує субодиноці M і A через функціональні групи, такі як амідні, уреатні, карбаматні, прості ефіри, складні ефіри або через алкіл-алкільні чи вуглець-вуглецеві зв'язки.

Якщо не зазначено іншого, терміни, що вживаються тут мають наведені нижче значення.

"Алкіл" означає моновалентний алкан (вуглеводень), з якого походить радикал, що може бути нерозгалуженим, розгалуженим, циклічним або поєднанням нерозгалужених і циклічних вуглеводнів та розгалужених і циклічних вуглеводнів. Більш прийнятні нерозгалужені або розгалужені алкіли включають метильні, етильні, пропільні, ізопропільні, бутильні, втор-бутильні і т-бутильні групи. Більш прийнятні циклоалкіли включають циклопентильні і циклогексильні групи. Алкіл також означає нерозгалужені або розгалужені алькільні групи, що включають циклоалкільну частину або перериваються нею.

"Алкеніл" означає вуглеводневий радикал, що може бути нерозгалуженим, розгалуженим, циклічним або поєднанням нерозгалужених і циклічних вуглеводнів та розгалужених і циклічних вуглеводнів та містить, принаймні один подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок. Тут в основному мають на увазі етенільні, пропенільні, бутенільні та циклогексенільні групи. Як вже зазначалось вище для "алкілів", алкеніли також можуть бути нерозгалуженими, розгалуженими або циклічними, де частина алкенільної групи може включати подвійні зв'язки і можуть також бути заміщеними, якщо розглядаються заміщені алкенільні групи. Алкеніл також означає нерозгалужені або розгалужені алкенільні групи, що включають циклоалкенільну частину або перериваються нею.

"Алкініл" означає вуглеводневий радикал, що може бути нерозгалуженим або розгалуженим та містить, принаймні, один і, максимум, три потрійні вуглець-вуглецеві зв'язки. Тут в основному мають на увазі етинільні, пропінільні та бутинільні групи.

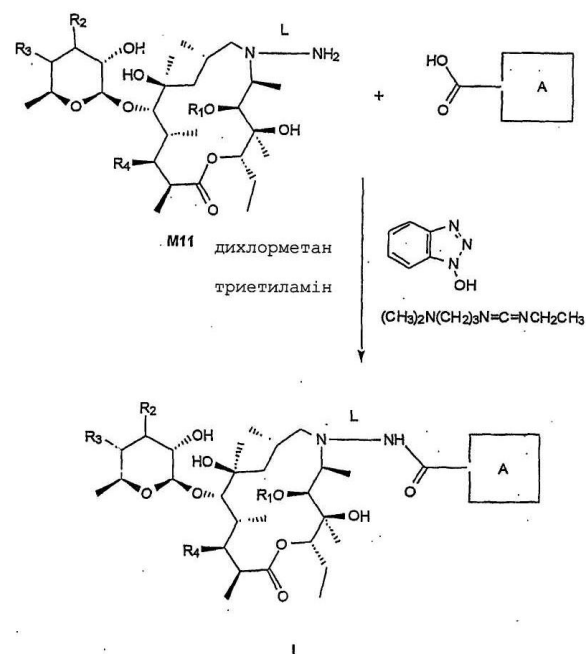
"Арил" означає ароматичне кільце, таке як фенільна група, заміщений феніл або аналогічні групи, а також злиті кільця, такі як нафтил та ін. Арил включає, принаймні, одне кільце, що містить, принаймні, 6 атомів вуглецю або два кільця, які разом містять 10 атомів вуглецю, що мають переміжні подвійні (резонансні) зв'язки між атомами вуглецю (в основному, фенільні та нафтильні кільця). Арильні групи можуть бути додатково заміщені одним чи двома замісниками, що можуть бути галогеном (фтор, хлор або бром) і гідрокси, C₁-C₇ алкільними, C₁-C₇ олкокси або арилокси, C₁-C₇ алкілії або арилїї, алкілсульфонільними, ціано або аміно групами.

Ще один предмет цього винаходу стосується способу приготування сполук структури I.

Ці сполуки можна одержати з відповідної стероїдної частини, поданої загальними структурними формулами A1 - A6, де всі радикали та символи мають значення, наведені для субструктур A1 - A6,

і макролідних проміжних сполук, поданих загальними структурними формулами M1 - M6, шляхом з'єднання їх через відповідні функціональні L групи. В аналогічний спосіб можливо також приготувати сполуки структури I з не стероїдними протизапальними субодиноціями через їх вільні функціональності, придатні для зв'язування.

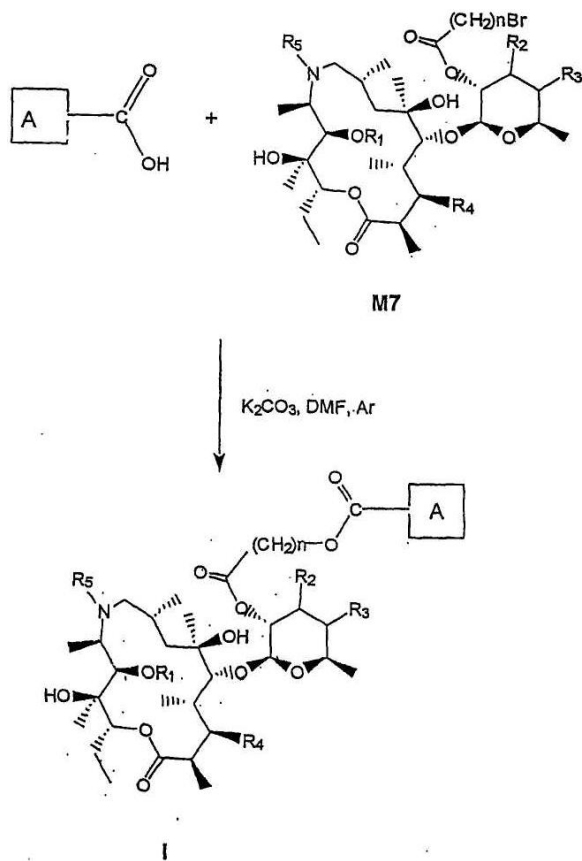
З карбонових кислот стероїдних субодиноць, поданих структурними формулами A1 - A4 і A6, приготованих, як описано в літературі [(Suzuki, T. et al, Chem. Soc, Perkin Trans. 1 1998, 3831-3836), (McLean, H. M. et al, J. Pharm. Sci. 1994, 83, 476-480), (Little, R. J. et al, Pharm. Res. 1999, 16, 961-967), (Kertesz D. J. et al, J. Org. Chem. 1986, 51, 2315-2328), (Bodor N. S. US Patent 4,710,495, 1987)], можна приготувати сполуку загальної формули, причому для утворення амідного зв'язку застосовується активація карбоксидіїмідом і бензотриазолом (HOBt) в безводному дихлорметані в присутності основи, такої як триетиламін, при кімнатній температурі у потоці аргону (Схема 1).



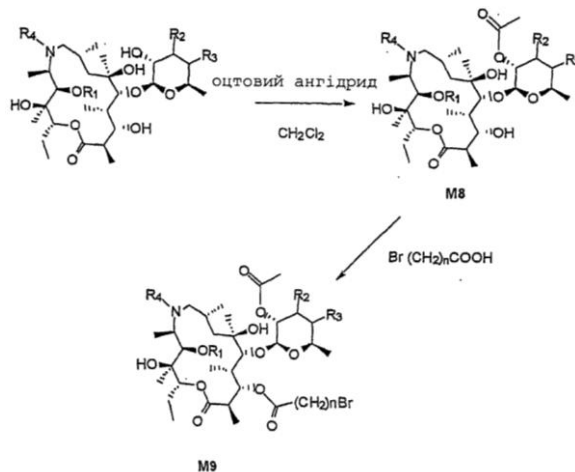
півалоїл хлориду, триетиламіну та диметиламінопіридину (DMAP) з утворенням проміжних сполук M7 для зв'язування з карбоновими кислотами субодиноці A (Схема 2).

Така проміжна сполука може далі реагувати з карбоною функціональністю субодиноці A у випадку стероїдної субодиноці, такої як подана структурами A1 - A4 та A6.

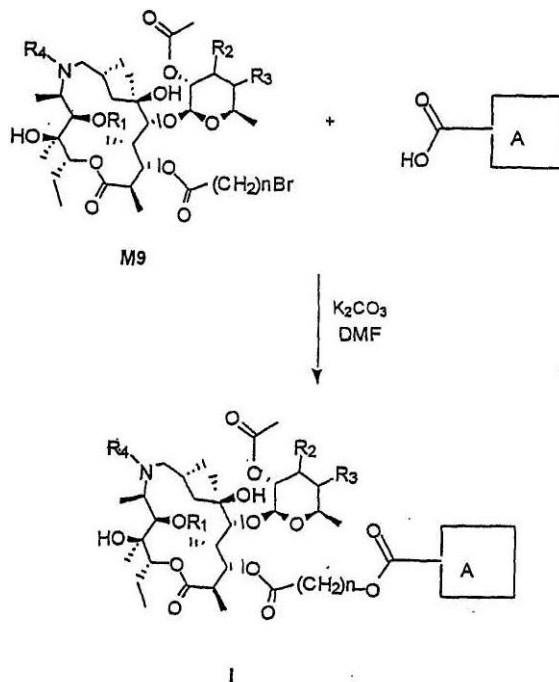
Реакцію проводять у сухому DMF у присутності основи, такої як карбонат калію (K_2CO_3) у потоці аргону з одержанням калієвої солі кислоти, яка у реакції з макролідною проміжною сполукою дає сполуку I відповідно до цього винаходу (Схема 3).



Якщо макролідна субодиноця означає M2 (макролід без кладинози в положенні 3), можливо також провести з'єднання з протизапальною субодиноцею A через складноефірний зв'язок. У цьому випадку необхідне приготування проміжних сполук M8 і M9 (Схема 4).



Естерифікація карбоною групою субодиноці A відбувається селективно через захищену 2' гідроксильну групу макроліду M9, яка також є реактивною.



Синтез сполуки структури I з макролідної субодиноці, позначеної M1, здійснюється, виходячи з проміжної сполуки, синтез якої описаний в [Agouridas C, J. Med. Chem. 1998, 41, 4080-4100], у спосіб та із застосуванням реагентів, описаних там. Виходячи з зазначеної проміжної сполуки M10, синтезують сполуку структури I шляхом реакції з протизапальною субодиноцею A, яка містить карбонову функціональність, з використанням карбонату калію у сухому DMF при кімнатній температурі (Схема 6).

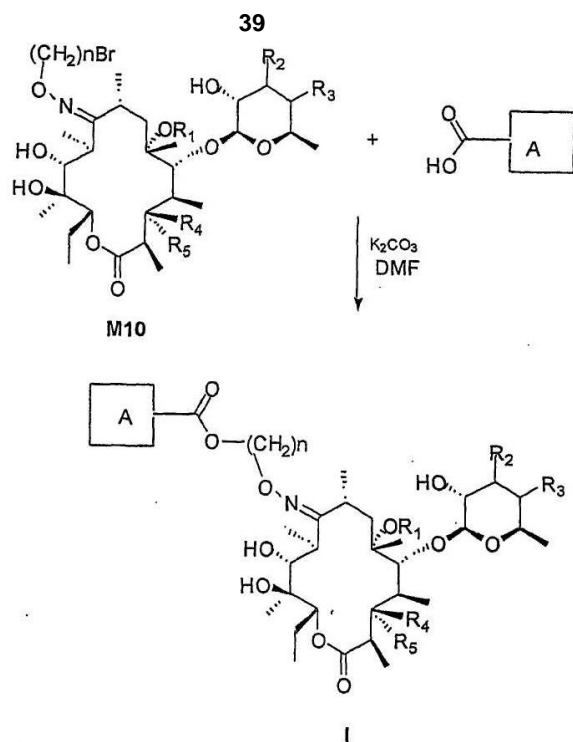


Схема 6

Сполуки загальної структури I, що містять сполуку M3 в якості макролідної субодиниці, синтезують шляхом зв'язування модифікованої протизапальної субодиниці A8 з макролідом M3, одержаним у зазначений вище спосіб [Agouridas C, J. Med. Chem. 1998, 41, 4080-4100]. Протизапальна проміжна сполука A8 готується з кислоти протизапальної сполуки і відповідного захищеного діаміну (Вос-захист лише з одного боку) у присутності гідроксibenзотриазолу і EDC у підходячому розчиннику, більш прийнятно, дихлорметані або DMF. Після одержання відповідного амідів A7 здійснюють зняття захисту з кінцевої аміногрупи, використовуючи TFA у дихлорметані при кімнатній температурі (Схема 7).

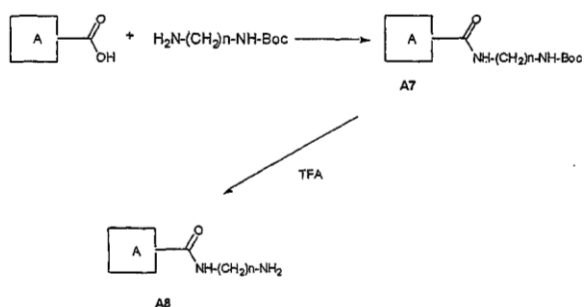


Схема 7

Проміжна сполука, одержана відповідно до Схеми 7, реагує в ацетонітрилі у потоці азоту з макролідною субодиницею M12, яка активується карбоксидіїмідом і містить захищені гідроксильні групи в положеннях 2' 4" (Схема 8).

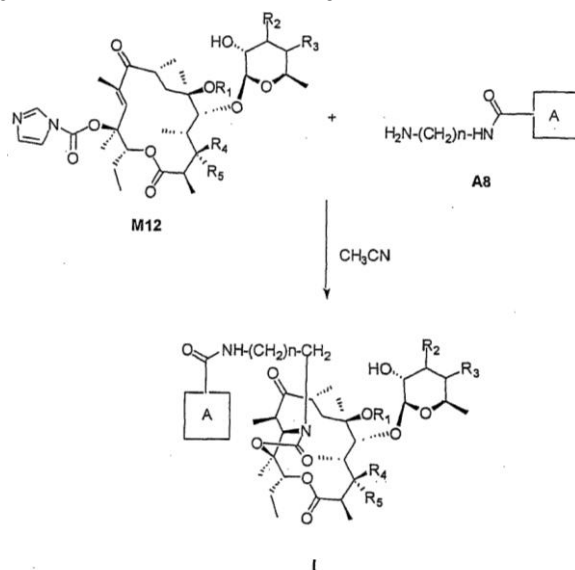


Схема 8

Якщо стероїдна субодиниця описується, як зазначено для загальної структури A5, де всі групи і радикали мають значення, подані у наведених вище визначеннях, реакція сполучення з макролідною групою проводиться шляхом естерифікації проміжної сполуки A9, одержаної відповідно до літератури [HU 55409], і макролідної гідроксильної групи (Схема 9).

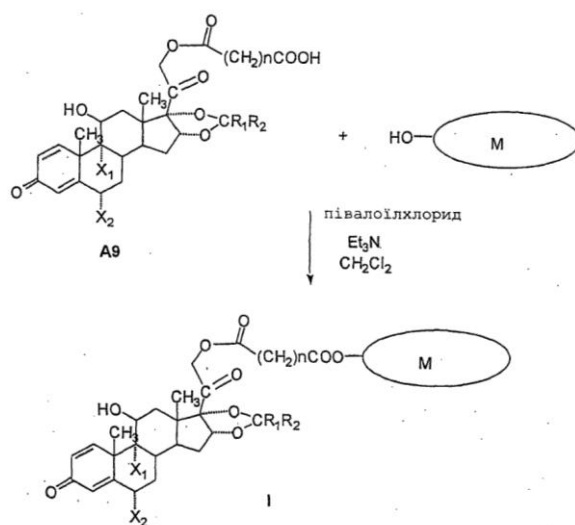


Схема 9

Ще один предмет даного винаходу стосується використання сполук загальної структури I в якості протизапальних, протианафілактичних та імунomodуючих агентів, які, залежно від місця запалення, можуть вводиться різними шляхами, наприклад, підшкірно, перорально, через щок, ректально, парентерально або шляхом вдихання у випадку, коли потрібне топічне нанесення у дихальних шляхах.

Ще один об'єкт цього винаходу стосується приготування таких фармацевтичних форм сполук для досягнення оптимальної біодоступності активної сполуки I. Для підшкірного введення сполука I

може готуватись у формі мазі чи крему, гелю або лосьйону. Мазі, креми і гелі можуть готуватись на водній чи масляній основі з додаванням відповідного емульгатора або гелеутворюючого агента, якщо йдеться про приготування гелевої форми. Формула особливо важлива для респіраторних інгаляцій, де сполука I може бути у формі аерозолі під тиском. Для всіх форм аерозольних препаратів рекомендується мікронізувати сполуку I, попередньо гомогенізовану у лактозі, глюкозі, вищих жирних кислотах, натрієвій солі діоктилсульфобуристової кислоти або, найбільш прийнятно, у карбоксиметилцелюлозі, з метою досягнення розміру 5мкм для більшості частинок. Для приготування препарату для інгаляції аерозоль можна змішати з пропелентом, що слугуватиме для розприскування активної речовини.

Сполука I для інгаляцій може вводиться у формі сухого порошку з мікронізованими частинками.

Сполука може входити до складу препарату для лікування хвороби Крона і вводиться перорально або ректально. Препарат для перорального введення має формулюватись так, щоб забезпечити біодоступність сполуки у запаленій частині кишки. Це може досягатись різними комбінаціями препаратів із затриманим вивільненням. Сполука I також може застосовуватись для лікування хвороби Крона і запалення кишечника при введенні сполуки у формі клістиру, для чого може використовуватись відповідний препарат.

Відповідні препарати сполук, що є об'єктом цього винаходу, можуть використовуватись для профілактики та лікування різних захворювань і патологічних запальних станів, включаючи астму, хронічне обструктивне легеневе захворювання, запальні назальні захворювання, такі як алергічні риніти, назальні поліпи, кишкові захворювання, такі як хвороба Крона, коліт, запалення кишечника, виразковий коліт, дерматологічні запалення, такі як екзема, псоріаз, алергічний дерматит, нейродерматит, свербіж, кон'юнктивіт і ревматоїдний артрит.

Терапевтичний ефект сполук цього винаходу було визначено у таких експериментах *in vitro* та *in vivo*.

Тест на зв'язування з глюкокортикоїдним рецептором людини

Ген альфа-ізоформи глюкокортикоїдного рецептора людини клонували шляхом зворотної ланцюгової полімеразної реакції. Повну РНК виділяли з лімфоцитів периферійної крові людини відповідно до інструкцій виробника (Qiagen), транскриптували у кДНК зворотною транскриптазою AMV (вірусу лейкозу птахів) (Roche), і ген розмножили специфічними праймерами

1) 5'
ATATGGATCCCTGATGGACTCCAAAGAATCATTA
CTCC3'

2) 5'
ATATCTCGAGGGCAGTCACTTTTGATGAAACAGA
AG3'

Одержаний продукт реакції клонували у сайт XhoI/BamHI плазмиди Bluescript KS (Stratagene), яку піддавали секвенуванню дидезокси флуоресцентним методом із використанням праймерів M13 і M13rev (Mycrosynth), а потім клонували у сайт

XhoI/BamHI рсДНК3.1 гідро(+)плазмиди (Invitrogen). 1×10^5 COS-1 клітин приміщували у 12-лунковий планшет (Falcon) у середовищі DMEM (модифіковане у спосіб Дульбекко середовище Ігла) (Life Technologies) з 10% FBS (сироваткою плоду корови) (Biowhitaker) та культивували до 70% злиття при 37°C в атмосфері із 5% CO₂. Середовище вилучали, і в кожен лунку додавали 1мкг ДНК, 7мкл реагенту PLUS і 2мкл Ліпофектаміну (Life Technologies) у 500мкл DMEM (модифіковане у спосіб Дульбекко середовище Ігла). Клітини інкубували при 37°C в атмосфері з 5% CO₂ і через 5 годин додавали такий самий об'єм 20% FBS (сироватки плоду корови)/DMEM (модифікованого у спосіб Дульбекко середовища Ігла). Через 24 години середовище повністю заміняли. Через 48 годин після трансфекції додавали тестові сполуки у різних концентраціях та 24нМ [³H] дексаметазону (Pharmacia) у середовищі DMEM (модифіковане у спосіб Дульбекко середовище Ігла). Клітини інкубували протягом 90 хвилин при 37°C в атмосфері 5% CO₂, промивали тричі буфером PBS (фізіологічний розчин з фосфатним буфером) (Sigma), охолоджували до 4°C (pH=7,4) і потім лізували в буфері Tris (pH=8,0) (Sigma) 0,2% SDS (додецилсульфат натрію) (Sigma). Після додавання сцинтиляційної рідини UltimaGold XR (Packard) залишкову радіоактивність визначали β-сцинтиляційним лічильником Tricarb (Packard).

Сполуки 9, 10 і 27 були здатні конкурувати з радіоактивним дексаметазоном у сайті зв'язування глюкокортикоїдного рецептора.

Тест на введення стероїду у клітини

Клітини CHO (клітини яєчника китайського хомячка) і COS-1 культивували до злиття у 75см² флаконах в середовищі Ham F 12 (Life Technologies) з 10% FBS (сироватка плоду корови) (CHO) або у середовищі DMEM (модифіковане у спосіб Дульбекко середовище Ігла) з 10% FBS (сироватка плоду корови) (COS-1). 1мкМ радіоактивної сполуки 10 із загальною активністю 2мкКи додавали у клітини та інкубували протягом 90 хвилин при 37°C в атмосфері з 5% CO₂. Надосадову рідину клітин збирали, клітини лізували, а потім вимірювали радіоактивність у клітинному лізаті та надосадовій рідині клітин. Сполука 10 була здатна накопичуватись в клітинах у більшій концентрації, ніж в надосадовій рідині.

Тест на інгібування проліферації гібридами 13 Т-клітин миші внаслідок індукції апоптозу

У 96-лунковому планшеті здійснювали потрібне розведення тестового стероїду у середовищі RPMI (Imunoloski zavod) 10% PBS (фізіологічним розчином з фосфатним буфером). До розчинів сполук додавали 20000 клітин на лунку і інкубували протягом ночі при 37°C в атмосфері з 5% CO₂, потім додавали 1мкКи [³H] тимідину (Pharmacia) та інкубували ще 3 години. Клітини збирали шляхом висмоктування над фільтром GF/C (Packard). До кожної лунки додавали 30мкл сцинтиляційної рідини Microscynt O (Packard), і комбіновану радіоактивність визначали β-сцинтиляційним лічильником (Packard). Специфічність індукції апоптозу глюкокортикоїдами доводилась антагонізмом проліферації інгібування міфепристоном (Sigma).

Сполуки 8, 9, 10 і 27 демонструють інгібування

проліферації клітинної гібридоми 13.

Тест на інгібування продукування інтерлейкіну-2

У 96-лунковий планшет (Nunc) додавали 15нг 2С11 антитіл (Pharmingen) на лунку та залишали адсорбуватись у буфері PBS (фізіологічний розчин з фосфатним буфером) (pH=7,4) протягом ночі при 4°C. PBS (фізіологічний розчин з фосфатним буфером) вилучали, планшет промивали середови-

щем RPMI, а потім додавали 50000 клітин на лунку та інкубували у середовищі з розчиненням тестових сполук чи без нього. Концентрацію IL-2 у надовсадовій рідині вимірювали ELISA (імуносорбентний аналіз із застосуванням фіксованих ферментів), специфічним для мишачого IL-2 (R&D Systems).

Сполуки 9, 10 і 27 демонструють інгібування продукування інтерлейкіну-2, індуковане стимуляцією через CD3 рецептор.

Таблиця 2

Сполука	Зв'язування з глюкокортикоїдним рецептором	Індукування апоптозу клітин H13	Інгібування синтезу IL-2
5	НВ	-	-
8	+	+	+
9	+	+	+
10	+	+	+
11	НВ	-	-
27	+	+	+
дексаметазон	+	+	+

НВ - не визначено

Модель набряку вуха, індукованого кротонним маслом

Самців щурів Sprague Dawley з масою тіла 200-250г випадково поділяли на групи, маркували та вимірювали початкову товщину вуха цифровим товщинометром.

У контрольній групі наносили на вуха 50мкл розчинника (ацетон, Kemika). У такий саме спосіб наносили тестову сполуку у дозі 1мг/вуха або стандартну сполуку (1мг/вуха дексаметазону, Kрка), розчинену в ацетоні. Через тридцять хвилин індукували набряк вуха 20% кротонним маслом (Sigma). Запалення досягало максимальної інтенсивності через п'ять годин після нанесення кротонного масла. Процент інгібування набряку вуха визначали шляхом порівняння вух оброблених тварин з контрольною групою. У цій моделі випробовували сполуку 10, яка продемонструвала активність, аналогічну протестованому стандарту.

Модель еозинофілії легень у мишей

Самців мишей Balb/C з масою тіла 20-25г випадково поділяли на групи. Їх сенсibilізували внутрішньочеревною ін'єкцією яєчного альбуміну (OVA, Sigma) в нульовий день та в чотирнадцятий день. На двадцятий день мишей піддавали провокаційному тесту шляхом внутрішньоназального введення OVA (позитивний контроль або тестові групи) або PBS (фізіологічний розчин з фосфатним буфером) (негативний контроль). Через 48 годин після інтраназального введення OVA тварин анестезували і легені промивали 1мл PBS (фізіологічного розчину з фосфатним буфером). Клітини відділяли на центрифугу Cytospin 3 (Shandon). Клітини підфарбовували у Diff-Quick (Dade), та визначали процент еозинофілів шляхом диференційного підрахунку, принаймні, 100 клітин.

Флутиказон і беклометазон використовували в якості стандартних речовин у позитивному та негативному контролі.

Сполуки вводили щоденно інтраназально або внутрішньочеревно у різних дозах за 2 дні до про-

вокативного тесту і до закінчення випробування.

Сполуки 8, 9 і 10 статистично значно (t-тест, p<0,05) зменшували кількість еозинофілів у промивці легень порівняно з позитивним контролем.

Вплив сполук на масу тимусу

Самців щурів Sprague Dawley з масою тіла 200г випадково поділяли на групи з шести тварин. Анестезованим тваринам імплантували підшкірно дорсально стерилізовані зважені шматочки фільтрувального паперу. Шматочки у контрольній групі просочували ацетоном, а у контрольній групі їх просочували стандартною сполукою (преднізолон, Sigma) або сполукою 10. Через 7 днів тварин усыпляли, а їх тимуси видаляли та зважували. Системну дію оцінювали шляхом порівняння маси тимусу у тестовій та контрольній групах.

Стандартні речовини статистично значно зменшували масу тимусу порівняно з контрольною групою, а сполука 10 не справляла впливу на масу тимусу.

Способи приготування з Прикладами

Даний винахід ілюструється, але жодним чином не обмежується наведеними далі прикладами.

Приклад 1

Проміжна сполука M11, де R₄ являє собою кладинозну групу (9-деоксо-9а-аза-9а-(γ-амінопропіл)-9а-гомоеритроміцин А)

До розчину додавали 9-деоксо-9а-аза-9а-(β-ціаноетил)-9а-гомоеритроміцин А (3г; 3,8ммоль) в етанолі (100мл), 500мг PtO₂. Реакцію проводили в автоклаві протягом 2 днів під тиском 40бар. Потім реакційну суміш фільтрували та етанол випарювали в роторному випарнику. Осад очищали на силікагельній колонці (елюант: CH₃OH:CH₂Cl₂:NH₄OH = 50:30:2). Одержували 700мг очищеного продукту. MC (ES⁺) : 793 (MH⁺)

Проміжна сполука MI, де R₄ являє собою гідроксильну групу Проміжну сполуку MI готували у спосіб, описаний в Прикладі 1, з 3-декладинозил-9-деоксо-9а-аза-9а-(β-ціаноетил)-9а-гомоеритроміцину А (3,5 г; 5,55 ммоль). Одержу-

вали 985 мг продукту. МС (ES^+) : 635 (MH^+)

Приклад 2

Проміжна сполука М7, де R_4 являє собою кладинозну групу

До розчину 5-бромвалеріанової кислоти (1,282г; 7,07ммоль) у сухому CH_2Cl_2 (10мл) додавали 1мл (7,23ммоль) триетиламіну, 868мг (7,10ммоль) 4-диметил-амінопіридину та 0,940мл (7,63ммоль) півалоїлхлориду. Розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі у потоці аргону, а потім додавали розчин азитроміцину (2г; 2,67ммоль) в 10мл сухого CH_2Cl_2 . Реакційну суміш перемішували протягом трьох днів при кімнатній температурі. Потім додавали 60мл насиченого розчину $NaHCO_3$ до реакційної суміші, і шари поділяли. Водний шар ще двічі екстрагували 40мл CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином $NaCl$, висушували над K_2CO_3 та випарювали у ротормному випарнику. Одержаний маслянистий продукт очищали на силікагельній колонці (елюант: $CH_2Cl_2:CH_3OH:NH_4OH = 90:9:1,5$). Одержували 511мг очищеного продукту. МС (ES^+) : 912 (MH^+)

Проміжні сполуки М7 і М9 одержували у спосіб, описаний в Прикладі 2.

Проміжна сполука М7, де R_4 являє собою гідросильну групу

Проміжну сполуку М7 готували з 3-декладинозил азитроміцину (1г; 1,71ммоль) та 5-бромвалеріанової кислоти (929мг; 5,13ммоль). Одержували 400мг продукту. МС (ES^+) : 754 (MH^+)

Проміжна сполука М9

Проміжну сполуку М9 готували з 2'-ацетил-3-декладинозил азитроміцину (1,1г; 1,70ммоль) та 5-бромвалеріанової кислоти (921мг; 5,09ммоль). Одержували 329мг продукту. МС (ES^+) : 795 (MH^+)

Приклад 3

Сполука 1

До суспензії 9 α -хлор-6 α -фтор-11 β ,17 α -дигідрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -карбонової кислоти (100мг; 0,29ммоль) у сухому CH_2Cl_2 (5мл), охолодженої до 0°C під аргонном, додавали 0,380мл (2,73ммоль) триетиламіну, 80мг (0,59ммоль) 1-гідроксибензотриазолу, 230мг (0,29ммоль) 9-деоксо-9 α -аза-9 α -(γ -амінопропіл)-9 α -гомоеритроміцину А і 235мг (1,23ммоль) 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етил-карбодіімід гідрохлориду. Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі у потоці аргону, а потім випарювали до меншого об'єму у ротормному випарнику та очищали на силікагельній колонці, (елюант: $CHCl_3:CH_3OH:NH_4OH = 6:1:0,1$). Одержували 224мг білих кристалів (Таблиця 1).

Сполуки 2-12 готували з 9-деоксо-9 α -аза-9 α -(γ -амінопропіл)-9 α -гомоеритроміцину А та відповідних стероїдних кислот у спосіб, описаний в Прикладі 3, та зазначені в Таблиці 1.

Сполука 2

Шляхом проведення реакції 9-деоксо-9 α -аза-9 α -(γ -амінопропіл)-9 α -гомоеритроміцину А (230мг; 0,29ммоль) та 11 β ,17 α -дигідроксиандроста-1,4-дієн-3-он-17 β -карбонової кислоти (100мг; 0,29ммоль), одержували білі кристали (285мг).

Сполука 3

Шляхом проведення реакції 9-деоксо-9 α -аза-

9 α -(γ -амінопропіл)-9 α -гомоеритроміцину А (197мг; 0,25ммоль) та 11 β -гідрокси-17 α -метоксиандрост-4-ен-3-он-17 β -карбонової кислоти (90мг; 0,25ммоль), одержували білі кристали (115мг).

Сполука 4

Шляхом проведення реакції 9-деоксо-9 α -аза-9 α -(γ -амінопропіл)-9 α -гомоеритроміцину А (174мг; 0,22ммоль) та 9 α -фтор-11 β -гідрокси-16 α -метил-андроста-1,4-дієн-3-он-17 β -карбонової кислоти (80мг; 0,22ммоль), одержували білі кристали (224мг).

Сполука 5

Шляхом проведення реакції 9-деоксо-9 α -аза-9 α -(γ -амінопропіл)-9 α -гомоеритроміцину А (230мг; 0,29ммоль) та 11 β -гідроксиандрост-4-ен-3-он-17 β -карбонової кислоти (96мг; 0,29ммоль), одержували білі кристали (238мг).

Сполука 6

Шляхом проведення реакції 9-деоксо-9 α -аза-9 α -(γ -амінопропіл)-9 α -гомоеритроміцину А (230мг; 0,29ммоль) та 9 α -фтор-11 β ,17 α -дигідроксиандроста-1,4-дієн-3-он-17 β -карбонової кислоти (106мг; 0,29ммоль), одержували білі кристали (225мг).

Сполука 7

Шляхом проведення реакції 9-деоксо-9 α -аза-9 α -(γ -амінопропіл)-9 α -гомоеритроміцину А (230мг; 0,29ммоль) та 6 α -фтор-11 β ,17 α -дигідрокси-16 α -метил-андроста-1,4-дієн-3-он-17 β -карбонової кислоти (110мг; 0,29ммоль), одержували білі кристали (107мг).

Сполука 8

Шляхом проведення реакції 9-деоксо-9 α -аза-9 α -(γ -амінопропіл)-9 α -гомоеритроміцину А (230мг; 0,29ммоль) та 11 β ,17 α -дигідроксиандрост-4-ен-3-он-17 β -карбонової кислоти (100мг; 0,29ммоль), одержували білі кристали (75мг).

Сполука 9

Шляхом проведення реакції 9-деоксо-9 α -аза-9 α -(γ -амінопропіл)-9 α -гомоеритроміцину А (230мг; 0,29ммоль) та 6 α ,9 α -дифтор-11 β ,17 α -дигідрокси-16 α -метиландроста-1,4-дієн-3-он-17 β -карбонової кислоти (115мг; 0,29ммоль), одержували білі кристали (258мг).

Сполука 10

Шляхом проведення реакції 9-деоксо-9 α -аза-9 α -(γ -амінопропіл)-9 α -гомоеритроміцину А (230мг; 0,29ммоль) та 9 α -фтор-11 β ,17 α -дигідрокси-16 α -метиландроста-1,4-дієн-3-он-17 β -карбонової кислоти (110мг; 0,29ммоль), одержували білі кристали (224мг).

Сполука 11

Шляхом проведення реакції 9-деоксо-9 α -аза-9 α -(γ -амінопропіл)-9 α -гомоеритроміцину А (197мг; 0,24ммоль) та 9 α -хлор-11 β ,17 α -дигідрокси-16 α -метиландроста-1,4-дієн-3-он-17 β -карбонової кислоти (96мг; 0,24ммоль), одержували білі кристали (170мг).

Сполука 12

Шляхом проведення реакції 9-деоксо-9 α -аза-9 α -(γ -амінопропіл)-9 α -гомоеритроміцину А (230мг; 0,29ммоль) та 17 α -гідроксиандрост-4-ен-3,11-діон-17 β -карбонової кислоти (100мг; 0,29ммоль), одержували білі кристали (247мг).

Приклад 4
Сполука 13

Суміш 6 α ,9 α -дифтор-11 β ,17 α -тригідрокси-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -карбонової кислоти-16,17-ацетоніду (104мг; 0,24ммоль), діізопропілетиламіну (45мл, 0,26ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (65мг; 0,48ммоль), 9-деоксо-9 α -аза-9 α -(γ -амінопропіл)-9 α -гомоеритроміцину А (190мг; 0,24ммоль) і 1-(3-диметил-амінопропіл)-3-етил-карбодіімід гідрохлориду (184мг; 0,96ммоль) у сухому DMF (10мл) нагрівали із зворотним холодильником при перемішуванні при 100°C в атмосфері аргону. Потім реакційну суміш охолоджували і випарювали в роторному випарнику. Осад очищали на силікагельній колонці (елюант: CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH = 6:1:0,1). Одержували 31мг очищеного продукту (Таблиця 1).

Сполука 14

Сполуку 14 готували у спосіб, описаний в Прикладі 4, з 6 α ,9 α -дифтор-11 β ,16 α ,17 α -тригідрокси-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -карбонової кислоти-16,17-ацетоніду (104мг; 0,24ммоль) і 3-декладинозил-9-деоксо-9 α -аза-9 α -(γ -амінопропіл)-9 α -гомоеритроміцину А (150мг; 0,24ммоль). Одержували 60мг продукту (Таблиця 1).

Приклад 5

Сполука 15

До суспензії 9 α -хлор-6 α -фтор-11 β ,17 α -дигідрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -карбонової кислоти (110мг; 0,27ммоль) у сухому CH₂Cl₂ (5мл), охолодженої до 0°C у потоці аргону, додавали 0,348мл (2,5ммоль) триетиламіну, 73мг (0,54ммоль) 1-гідроксибензотриазолу, 169мг (0,27ммоль) 3-декладинозил-9-деоксо-9 α -аза-9 α -(γ -амінопропіл)-9 α -гомоеритроміцину А і 215мг (1,12ммоль) 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етил-карбодіімід гідрохлориду. Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі, випарювали до меншого об'єму у роторному випарнику та очищали на силікагельній колонці, (елюант: CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH = 6:1:0,1). Одержували 235мг білих кристалів (Таблиця 1).

Сполуки 16-19 одержували у спосіб, описаний в Прикладі 5. Вони наведені у Таблиці 1.

Сполука 16

Шляхом проведення реакції 6 α -фтор-11 β ,17 α -дигідрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -карбонової кислоти (90мг; 0,24ммоль) та 3-декладинозил-9-деоксо-9 α -аза-9 α -(γ -амінопропіл)-9 α -гомоеритроміцину А (150мг; 0,24ммоль), одержували білі кристали (138мг).

Сполука 17

Шляхом проведення реакції 6 α ,9 α -дифтор-11 β ,17 α -дигідрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -карбонової кислоти (94мг; 0,24ммоль) та 3-декладинозил-9-деоксо-9 α -аза-9 α -(γ -амінопропіл)-9 α -гомоеритроміцину А (150мг; 0,24ммоль), одержували білі кристали (163мг).

Сполука 18

Шляхом проведення реакції 11 β ,17 α -дигідроксиандрост-4-ен-3-он-17 β -карбонової кислоти (84мг; 0,24ммоль) та 3-декладинозил-9-деоксо-9 α -аза-9 α -(γ -амінопропіл)-9 α -гомоеритроміцину А (150мг; 0,24ммоль), одержу-

вали білі кристали (112мг).

Сполука 19

Шляхом проведення реакції 9 α -фтор-11 β ,17 α -дигідрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -карбонової кислоти (110мг; 0,29ммоль) та 3-декладинозил-9-деоксо-9 α -аза-9 α -(γ -амінопропіл)-9 α -гомоеритроміцину А (185мг; 0,29ммоль), одержували білі кристали (155мг).

Приклад 6

Сполука 20

До суспензії стереоізомерної кислоти (20 R/S)-11 β ,17,20-тригідрокси-3-оксоандроста-1,4-дієн-21-карбонової кислоти (200мг; 0,53ммоль) у сухому CH₂Cl₂ (5мл) під аргонном додавали 0,760мл триетиламіну, 160мг (1,2ммоль) 1-гідроксибензотриазолу, 460мг (0,58ммоль) 9-деоксо-9 α -аза-9 α -(γ -амінопропіл)-9 α -гомоеритроміцину А і 470мг (2,45ммоль) 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етил-карбодіімід гідрохлориду. Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі, потім випарювали до меншого об'єму у роторному випарнику та очищали на силікагельній колонці (елюант: CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH = 6:1:0,1). Одержували 405мг продукту (Таблиця 1).

Приклад 7

Сполука 21

До розчину 9 α -фтор-11 β ,17 α -дигідрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -карбонової кислоти (135мг; 0,35ммоль) у сухому DMF (3мл) додавали карбонат калію (49мг; 0,35ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C у потоці аргону, а потім додавали розчин 311мг (0,39ммоль) проміжної сполуки M9 у 4мл сухого DMF. Після перемішування протягом 5 днів при кімнатній температурі, DMF випарювали у роторному випарнику, а залишок очищали на силікагельній колонці, (елюант: CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH = 10:1:0,1). Одержували 53мг очищеного продукту (Таблиця 1).

Приклад 8

Сполука 22

До розчину 6 α ,9 α -дифтор-11 β ,17 α -дигідрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -карбонової кислоти (100мг; 0,25ммоль) у сухому DMF (3мл) додавали карбонат калію (35мг; 0,25ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C у потоці аргону, а потім додавали розчин 252мг (0,28ммоль) проміжної сполуки M7, де R₄ являє собою кладинозу, у 4мл сухого DMF. Після перемішування протягом 2 днів при кімнатній температурі, DMF випарювали у роторному випарнику, а залишок очищали на силікагельній колонці, (елюант: CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH = 12:1:0,1). Одержували 42мг очищеного продукту (Таблиця 1).

Сполуки 23 і 24 одержували у спосіб, описаний в Прикладі 8. Вони наведені у Таблиці 1.

Сполука 23

Шляхом проведення реакції 9 α -фтор-11 β ,17 α -дигідрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -карбонової кислоти (99мг; 0,26ммоль) та 285мг (0,31ммоль) проміжної сполуки M7, де R₄ являє собою кладинозу, одержували білі кристали (42мг).

Сполука 24

Шляхом проведення реакції 9 α -хлор-6 α -фтор-

11 β ,17 α -дигідрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -карбонової кислоти (81мг; 0,20ммоль) та 222мг (0,24ммоль) проміжної сполуки М7, де R₄ являє собою кладинозу, одержували білі кристали (54мг) (Таблиця 1).

Приклад 9

Сполука 25

До розчину 9 α -фтор-11 β ,17 α -дигідрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -карбонової кислоти (83мг; 0,22ммоль) у сухому DMF (3мл) додавали карбонат калію (30мг; 0,22ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C у потоці аргону, а потім додавали розчин 182мг (0,24ммоль) проміжної сполуки М7, де R₄ являє собою гідроксильну групу, у 4мл сухого DMF. Після перемішування протягом 24 годин при кімнатній температурі, DMF випарювали у роторному випарнику, а залишок очищали на силікагельній колонці (елюант: CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH = 10:1:0,1). Одержували 57мг очищеного продукту.

Сполуки 26 і 27 одержували у спосіб, описаний в Прикладі 9. Вони наведені у Таблиці 1.

Сполука 26

Шляхом проведення реакції 6 α -фтор-11 β ,17 α -дигідрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -карбонової кислоти (85мг; 0,22ммоль) та 225мг (0,25ммоль) проміжної сполуки М7, де R₄ являє собою гідроксильну групу, одержували білі кристали (20мг).

Сполука 27

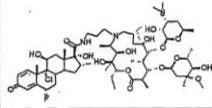
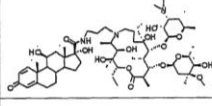
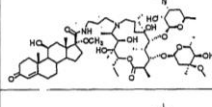
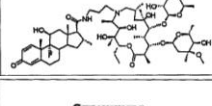
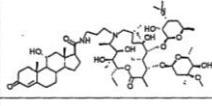
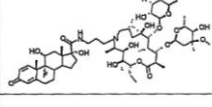
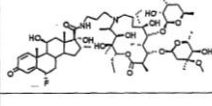
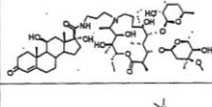
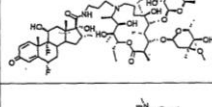
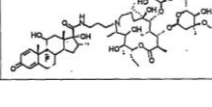
Шляхом проведення реакції 9 α -хлор-6 α -фтор-11 β ,17 α -дигідрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -карбонової кислоти (100мг; 0,24ммоль) та 200мг (0,26ммоль) проміжної сполуки М7, де R₄ являє собою гідроксильну групу, одержували білі кристали (59мг).

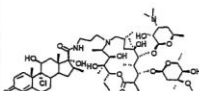
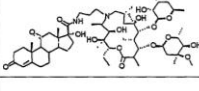
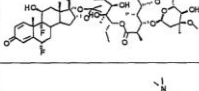
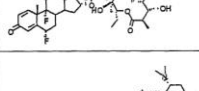
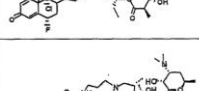
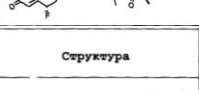
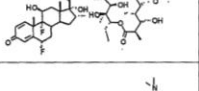
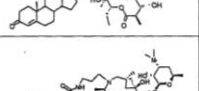
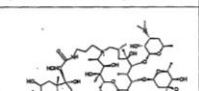
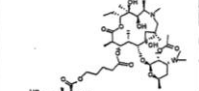

Приклад 10

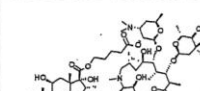
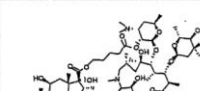
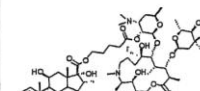
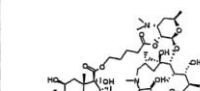
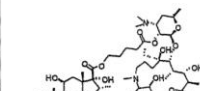
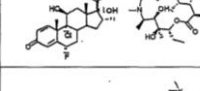
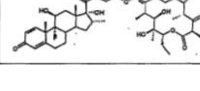
Сполука 28

До розчину 9 α -фтор-11 β ,17 α -дигідрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -карбонової кислоти (80мг; 0,21ммоль) у сухому DMF (3мл) додавали карбонат калію (30мг; 0,21ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом години при кімнатній температурі у потоці аргону, а потім додавали розчин 163мг (0,23ммоль) 3-О-декладинозил-6-О-метил-3-оксоеритроміцин-9-О-(2-брометил)оксиму у 3мл сухого DMF. Реакційну суміш нагрівали протягом 4 годин при 100°C. Потім охолоджували до кімнатної температури і додавали 40мл етилацетату і води (1:1). Органічні шари відділяли, промивали водою і висушували над безводним карбонатом калію. Залишок очищали на силікагельній колонці із системою розчинників хлороформ:метанол:аміак = 10:1:0,1. Одержували 160мг білих кристалів (Таблиця 1).

Таблиця 1

Сполука	Структура	Молекулярна формула	Т. п. (°C)	МН ⁺ (ES ⁺)
1		C ₆₁ H ₁₀₁ ClFN ₃ O ₁₆	194–202	1187
2		C ₆₀ H ₁₀₁ N ₃ O ₁₆		1121
3		C ₆₁ H ₁₀₅ N ₃ O ₁₆	–	1137
4		C ₆₁ H ₁₀₂ FN ₃ O ₁₅		1137
Сполука	Структура	Молекулярна формула	Т. п. (°C)	МН ⁺ (ES ⁺)
5		C ₆₀ H ₁₀₃ N ₃ O ₁₅	–	1106
6		C ₆₀ H ₁₀₀ FN ₃ O ₁₆	–	1139
7		C ₆₁ H ₁₀₂ FN ₃ O ₁₆	175–178	1153
8		C ₆₀ H ₁₀₃ N ₃ O ₁₆	144	1123
9		C ₆₁ H ₁₀₁ F ₂ N ₃ O ₁₆	169	1171
10		C ₆₁ H ₁₀₂ FN ₃ O ₁₆	170–175	1153

Сполука	Структура	Молекулярна формула	Т. п. (°C)	МН* (ES*)
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		$C_{53}H_{89}FN_3O_{13}$	260-265	995
20		$C_{61}H_{103}N_3O_{17}$		1151
21		$C_{58}H_{93}FN_3O_{16}$	174-175	1094

Сполука	Структура	Молекулярна формула	Т. п. (°C)	МН* (ES*)
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		$C_{56}H_{92}FN_2O_{15}$	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