



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20211128 T1



HR P20211128 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07J 71/00 (2006.01)
C07J 9/00 (2006.01) **C07J 17/00** (2006.01)
C07J 33/00 (2006.01) **C07J 41/00** (2006.01)
C07J 43/00 (2006.01) **C07J 51/00** (2006.01)
C07J 13/00 (2006.01) **C07J 21/00** (2006.01)
C07J 31/00 (2006.01) **A61P 1/16** (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 07.01.2022.

(21) Broj predmeta: P20211128T

(22) Datum podnošenja: 18.05.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/GB2017051385
Datum podnošenja međunarodne prijave: 18.05.2017.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 17725740.9
Datum podnošenja europske prijave patenta: 18.05.2017.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2017199033
Datum međunarodne objave: 23.11.2017.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3458469 A1
Datum objave europske prijave patenta: 27.03.2019.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3458469 B1
Datum objave europskog patenta: 14.04.2021.

(31) Broj prve prijave: 201608777

(32) Datum podnošenja prve prijave: 18.05.2016.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

NZP UK Limited, One, Glass Wharf, BS2 0ZX Bristol, GB
Alexander Charles Weymouth-Wilson, c/o Dextra Laboratories Ltd,
Science and Technology Centre, Earley Gate, Whiteknights Road, RG6
6BZ Reading, Berkshire, GB
Zofia Komsta, c/o Dextra Laboratories Ltd, Science and Technology
Centre, Earley Gate, Whiteknights Road, RG6 6BZ Reading, Berkshire,
GB
Laura Wallis, c/o Dextra Laboratories Ltd, Science and Technology
Centre, Earley Gate, Whiteknights Road, RG6 6BZ Reading, Berkshire,
GB
Timothy Evans, c/o Dextra Laboratories Ltd, Science and Technology
Centre, Earley Gate, Whiteknights Road, RG6 6BZ Reading, Berkshire,
GB
Ieuan Davies, c/o Dextra Laboratories Ltd, Science and Technology
Centre, Earley Gate, Whiteknights Road, RG6 6BZ Reading, Berkshire,
GB
Carl Otter, c/o Dextra Laboratories Ltd, Science and Technology Centre,
Earley Gate, Whiteknights Road, RG6 6BZ Reading, Berkshire, GB
Rhys Batchelor, c/o Dextra Laboratories Ltd, Science and Technology
Centre, Earley Gate, Whiteknights Road, RG6 6BZ Reading, Berkshire,
GB

(74) Zastupnik:

ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

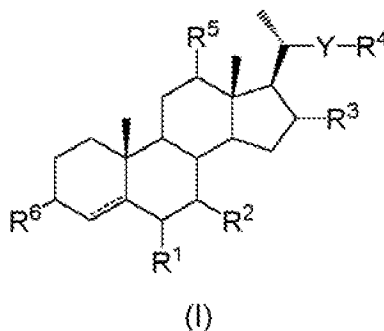
(54) Naziv izuma:

**POSREDNICI ZA SINTEZU DERIVATA ŽUČNE KISELINE, POSEBNO OBETIKOLSKE
KISELINE**

HR P20211128 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj opće formule (I):



5 naznačen time što:



je jednostruka ili dvostruka veza ugljik-ugljik;

R^1 je C_{1-4} alkil po izboru supstituiran s jednim ili više supstituenata odabranih od halo, OR^{7a} i $NR^{7a}R^{7b}$;

gdje je svaki od R^{7a} i R^{7b} neovisno odabran između H i C_{1-4} alkila;

ili R^1 zajedno s R^2 tvori epoksidnu skupinu;

R^2 je = O ili OH ili zaštićeni OH ili R^2 zajedno s R^1 tvori epoksidnu skupinu;

R^3 je H, halo ili OH ili zaštićeni OH;

kada



je dvostruka veza ugljik-ugljik, Y je veza ili alkenil, alkenilen ili

alkinilinska vezana skupina koja ima od 1 do 20 atoma ugljika i po izboru supstituirana s jednom ili više skupina R^{13} ;

kada



je jednostruka veza ugljik-ugljik, Y je veza ili alkenil povezujuća skupina koja ima od 1 do 20 atoma ugljika i po izboru supstituirana s jednom ili više skupina R^{13} ;

svaki R^{13} je neovisno halo, OR^8 ili NR^8R^9 ;

gdje je svaki od R^8 i R^9 neovisno odabran između H i C_{1-4} alkila;

R^4 je halo, CN, $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $CH(SR^{10})(SR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$, $BR^{10}R^{11}$, $C(O)CH_2N_2$, $-CH=CH_2$, $-C=CH$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, $CH(BR^{10}R^{11})_2$, azid ili mimetička skupina karboksilne kiseline;

gdje su svaki R^{10} i R^{11} neovisno:

a. vodik ili

b. C_{1-20} alkil, C_{2-20} alkenil ili C_{2-20} alkinil, od kojih je bilo koji izbornu supstituiran s jednim ili više supstituenata odabranih između halo, NO_2 , CN, OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} , $N(R^{19})_2$ i 6- do 14-članu arilnu ili 5 do 14-članu heteroarilnu skupinu, od kojih je svaka po izboru supstituirana s jednim ili više supstituenata izabranih između C_{1-6} alkila, C_{1-6} haloalkil, halo, NO_2 , CN, OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} i $N(R^{19})_2$; ili

c. 6- do 14-članu arilnu ili 5 do 14-članu heteroarilnu skupinu, od kojih je svaka po izboru supstituirana s jednim ili više supstituenata odabranih između C_{1-6} alkila, C_{1-6} haloalkil, halo, NO_2 , CN, OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} i $N(R^{19})_2$; ili

d. ostatak polietilen glikola; ili

e. kada je R^4 $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $CH(SR^{10})(SR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$, $BR^{10}R^{11}$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$ ili $CH(BR^{10}R^{11})_2$, R^{10} i R^{11} skupina, zajedno s atomom ili atomi na koje su vezani, mogu se kombinirati da tvore 3 do 10-člani heterociklički prsten;

svaki R^{19} je neovisno odabran između H, C_{1-6} alkila, C_{1-6} haloalkila i 6- do 14-člane arilne ili 5 do 14-člane heteroarilne skupine, od kojih je svaka po izboru supstituirana s jednim ili više supstituenata odabranih od halo, C_{1-6} alkil i C_{1-6} haloalkil; ili

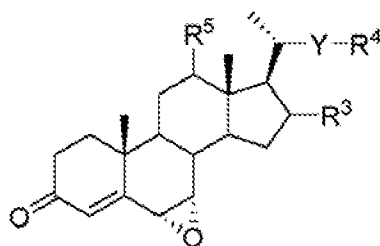
Y i R^4 zajedno tvore a = CH_2 skupinu;

R^5 je H ili OH ili zaštićena OH skupina;

R^6 je = O;

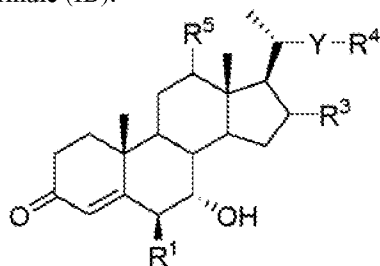
ili njegova sol ili njezina izotopska varijanta.

2. Spoj prema zahtjevu 1, koji je spoj opće formule (IA):



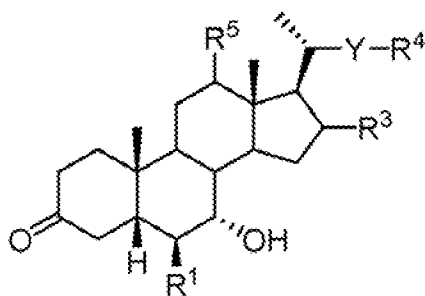
(IA)

naznačen time što R^3 , Y, R^4 i R^5 su kao što su definirani u zahtjevu 1; ili spoj opće formule (I) je spoj opće formule (IB):



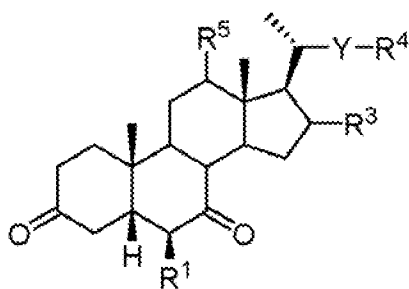
(IB)

5 naznačen time što R^1 , R^3 , Y, R^4 i R^5 su kao što su definirani u zahtjevu 1; ili spoj opće formule (IC):



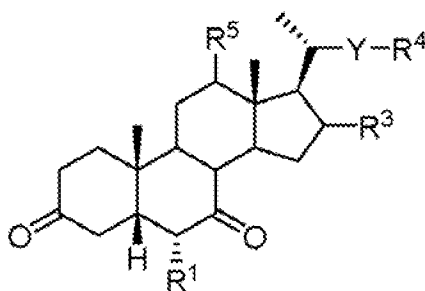
(IC)

naznačen time što R^1 , R^3 , Y, R^4 i R^5 su kao što su definirani u zahtjevu 1; ili spoj opće formule (ID):



(ID)

10 naznačen time što R^1 , R^3 , Y, R^4 i R^5 su kao što su definirani u zahtjevu 1; ili spoj opće formule (IE):



(IE)

naznačen time što R^1 , R^3 , Y, R^4 i R^5 su kako je definirano u zahtjevu 1;
ili sol ili izotopska varijanta bilo kojeg od ovih.

3. Spoj prema zahtjevu 1 ili zahtjevu 2 naznačen time, da R^1 je etil.

4. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 3 naznačen time, da je spoj spoj opće formule (IA) ili (IB), a Y je veza,
nesupstituirana C_{1-3} alkilenska skupina, C_{1-3} alkilenska skupina supstituirana s OH ili C_{1-3} alkenilenskom
skupinom; ili

naznačeno time što je spoj spoj opće formulee (IC), (ID) ili (IE), a Y je veza ili alkilenska skupina koja ima 1 do 3
atoma ugljika i po izboru je supstituirana s jednom ili dvije OH skupine.ž

5. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4 naznačen time, da kada je prisutan u R^4 dijelu, svaki R^{10} i R^{11} je
neovisno:

a. vodik ili

b. C_{1-10} alkil, C_{2-10} alkenil ili C_{2-10} alkinil, od kojih je bilo koji izbornio supstituiran s jednim ili više
supstituenata kako je gore opisano; ili

c. 6- do 10-članu arilnu ili 5 do 10-članu heteroarilnu skupinu, od kojih je svaka po izboru supstituirana s
jednim ili više supstituenata kako je gore opisano; ili

d. ostatak polietilen glikola; ili

e. kada je R^4 $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $CH(SR^{10})(SR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$, $BR^{10}R^{11}$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$ ili $CH(BR^{10}R^{11})_2$, R^{10} i
 R^{11} skupina, zajedno s atomom ili atomi na koje su vezani, mogu se kombinirati da tvore 3- do 10-člani
heterociklički prsten; ili

kada je R^4 $NR^{10}R^{11}$, R^{10} može biti H ili C_{1-4} alkil, a R^{11} može biti 5-10-člana heteroarilna skupina.

6. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 5 naznačen time, da:

kada je jedan ili više od R^2 , R^3 i R^5 zaštićena OH skupina, zaštićena OH skupina obuhvaća

i. $OC(O)R^{14}$, gdje je R^{14} skupina R^{10} ; ili

ii. $OSi(R^{16})_3$,

i naznačeno time što:

kada je prisutan, jedan ili više R^{10} , R^{11} i R^{16} su:

a. alkilna, alkenilna ili alkinilna skupina po izboru supstituirana s halo, NO_2 , CN, OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$,
 SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} , $N(R^{19})_2$ ili 6- do 10-člana arilna ili 5 do 14-člana heteroarilna skupina, od kojih
je svaka po izboru supstituirana s C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, halo, NO_2 , CN, OR^{19} , SO_2R^{19} , SO_3R^{19} ili $N(R^{19})_2$;
gdje je R^{19} kako je definirano u zahtjevu 1; ili

b. arilna ili heteroarilna skupina po izboru supstituirana s C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, halo, NO_2 , CN,
 OR^{19} , SR^{19} ili N (R^{19}) 2; gdje je R^{19} kako je definirano u zahtjevu 1.

7. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 6 naznačenog vremena, kada je R^{19} H, metil, etil, trifluorometil ili fenil po
izboru supstituiran s jednom ili više fluoro, kloro, metil, etil ili trifluorometil skupina.

8. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 7 naznačeno time kada je R^4 halo, CN, $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$,
 $BR^{10}R^{11}$ -CH = CH₂, -C = CH, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, azid, mimetička skupina karboksilne kiseline ili CH ($BR^{10}R^{11}$)₂ ili
Y i R^4 zajedno tvore = CH₂ skupinu;

naznačeno time što R^{10} i R^{11} su kako je definirano u zahtjevu 1; i

naznačeno time što je mimetička skupina karboksilne kiseline odabrana između tetrazola, -C(O)NHSO₂R³⁰ i -
NHC(O)NHSO₂R³⁰;

gdje je R^{30} H, C_{1-6} alkil ili benzil.

9. Spoj prema zahtjevu 8, naznačen time, da R^4 je halo, CN, $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$ ili azid;
naznačeno time što R^{10} je H ili C_{1-10} alkil, C_{2-10} alkenil ili C_{2-10} alkinil po izboru supstituiran s halo, NO_2 , CN, OR^{19} ,
 SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} , $N(R^{19})_2$ ili 6- do 10-člane arilne ili 5 do 14-člane heteroarilne skupine,
od kojih je svaka po izboru supstituirana s C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, halo, NO_2 , CN, OR^{19} , SO_2R^{19} , SO_3R^{19} ili
 $N(R^{19})_2$; gdje je R^{19} kako je definirano u zahtjevu 1; ili

kada je R^4 $CH(OR^{10})(OR^{11})$, skupine OR^{10} i OR^{11} zajedno s atomom ugljika na koji su vezane mogu tvoriti cikličku
acetalnu skupinu; ili

kada je R^4 $NR^{10}R^{11}$, R^{10} je H ili C_{1-4} alkil i R^{11} je 5-10-člana heteroarilna skupina; ili

R^4 je tetrazol.

10. Spoj sukladno zahtjevu 9 naznačen time što R^4 je:

Cl, Br, CN, C(O)H, $CH(OR^{10})_2$, 1,3-dioksan, 1,3-dioksolan, $CH[C(O)OR^{10}]_2$ ili tetrazol;

gdje je R^{10} metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, s-butil, iso-butil ili t-butil.

11. Spoj sukladno zahtjevu 9 naznačen time što R^4 je azid.

12. Spoj sukladno zahtjevu 8 naznačen time što R^4 je -NH-tetrazol, -C(O)NHSO₂R³⁰ i -NHC(O)NHSO₂R³⁰; gdje je R^{30}
je sukladno zahtjevu 8.

13. Spoj prema zahtjevu 1, koji je:

(6α, 7α, 20S)-20-(1-bromometil)-6,7-epoksi-pregn-4-en-3-on;

(6α, 7α, 20S)-6,7-epoksi-20-(etilenedioksimetil)-pregn-4-en-3-on;

(6α, 7α, 20S)-6,7-epoksi-20-azidometil-pregna-4-en-3-one;

(6α, 7α)-6,7-epoksi-3-okso-4-kolan-23-karboksi-24-oične kiseline dimetil ester;

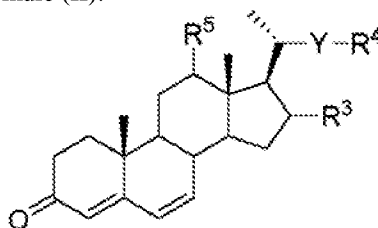
(6β, 7α)-6-etil-7-hidroksi-3-okso-4- kolan -23-karboksi-24-oične kiseline dimetil ester;

(5 β , 6 β , 7 α)-6-etil-7-hidroksi-3-okso-kolan-23-karboksi-24-oične kiseline dimetil ester;
 (5 β , 6 β)-6-etil-3,7-diokso-kolan-23-karboksi-24-oične kiseline dimetil ester;
 (5 β , 6 α)-6-etil-3,7-diokso-kolan-23-karboksi-24-oične kiseline dimetil ester;
 (5 β , 6 α)-6-etil-3,7-diokso-kolan-23-karboksi-24-oične kiseline;
 (6 α , 7 α)-6,7-epoksi-3-okso-4- kolan -24-nitril;
 (6 β , 7 α)-6-etil-7-hidroksi-3-okso-4-kolano-24-nitril;
 (5 β , 6 β , 7 α)-6-etil-7-hidroksi-3-okso-kolano-24-nitril;
 (5 β , 6 β)-3,7-diokso-6-etil-kolano-24-nitril;
 (3 α , 5 β , 6 β)-6-etil-3-hidroksi-7-okso-kolano-24-nitril;
 (6 α , 7 α , 20R)-20-(1-cijanometil)-6,7-epoksi-pregn-4-en-3-on;
 (6 β , 7 α , 20R)-20-cijanometil-6-etil-7-hidroksi-4-pregnen-3-on
 (5 β , 6 β , 7 α , 20R)-20-cijanometil-6-etil-7-hidroksi-pregna-3-on;
 (5 β , 6 β , 20R)-20-cijanometil-6-etil-7-okso-pregna-3-on;
 (6 β , 7 α , 20S)-20-(etilenedioksimetil)-6-etil-7-hidroksi-pregna-4-en-3-on;
 (5 β , 6 β , 7 α , 20S)-20-(etilenedioksimetil)-6-etil-7-hidroksi-pregna-3-on;
 (5 β , 6 β , 20S)-20-(etilenedioksimetil)-6-etil-pregna-3,7-dion;
 (5 β , 6 α , 20S)-20-(etilenedioksimetil)-6-etil-pregna-3,7-dion;

ili njihove soli.

14. Postupak za pripremu spoja prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 13, naznačen time, da sadrži:

- epimeriziranje formule za spoj opće (ID) prikladno zahtjevu 2 za dobivanje formule za spoj opće (IE) prema zahtjevu 2, naznačeno time što reakcija epimerizacije obuhvaća tretiranje spoja opće formule (ID) s bazom; ili
- oksidirajući spoj opće formule (IC) prikladno zahtjevu 2 za dobivanje spoj opće formule (ID) sukladno zahtjevu 2; ili
- reduciranje spojnice opće formule (IB) sukladno zahtjevu 2 katalitičkom hidrogenacijom da bi se dobio spoj opće formule (IC) odgovarajuće zahtjevu 2; ili
- alkiliranje spojnice (IA) prikladno zahtjevu 2 za dobivanje spojnice opće spojnice (IB) prema zahtjevu 2, naznačeno time što je alkilacija selektivna alkilacija organometalnim reagensom; ili
- epoksidacijski spoj opće formule (II):



(II)

naznačen time što R³, R⁴, R⁵ i Y su sukladno definiranoj formuli (I);
 za spoj opće formule (IA) sukladno zahtjevu 2; ili

vi. pretvaranje analoga formule spoj opće (I) u kojem bočni lanac sadrži karboksilnu kiselinu, ester, OH ili zaštićenu OH skupinu u spoj opće formule (I) pretvaranjem karboksilne kiseline, estera, OH ili zaštićeni OH u skupinu R⁴ prikladno zahtjevu 1 postupkom koji obuhvaća:

- reduciranje analoga spojnice opće formule (I) u kojoj je R⁴ ester pomoću hidrida da se dobije analog spojnice opće formule (I) u kojoj je R⁴ OH; ili reagiranje analoga spojnice opće formule (I) u kojoj je R⁴ OC(O)R¹⁰ s bazom da se dobije analog spojnice opće formule (I) u kojoj je R⁴ OH;

i / ili liječenje analoga opće formule (I) u kojoj je R⁴ OH prema koraku b(i); ili korak c(i) i po izboru korak d(i); ili korak e(i); ili korak f(i); ili korak g(i) po izboru slijedi korak h(i), po izboru slijedi korak i(i); ili korak j(i);

b(i). oksidacija analoga spojnice opće formule (I) bočnim lancem Y-OH(Y²-CH₂-OH) da bi se dobio analog spojnice opće formule (I) u kojoj je bočni lanac -Y²-C(O)H; i

c (i). reagiranje proizvoda iz koraka b (i) sa spoj opće formule (XVI):



gdje je Y³ kako je definirano za Y u općoj formuli (I), osim što može imati kraći ugljikov lanac takav da povezičav Y opće formule (I) može biti dio -Y²-CH₂CH₂-Y³-, naznačeno time što Y² i Y³ su sukladno definiciji Y s iznimkom da su oni kraći;

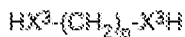
R²⁷ je prikladno C₁₋₆-alkil ili benzil;

da se dobije spoj u kojem je bočni lanac Y²-CH = CH-Y³-C(O)OR²⁷; i

d (i). reakcija produkta iz koraka c (i) sa spojem formule:



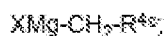
5 naznačeno time što R^{30} je kako je gore definirano, u prisutnosti vezivnog sredstva dajući spoj općenito formule (I) u kojoj R^4 je $\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{30}$, naznačeno time što je R^{30} odgovarajuće zahtjevu 8; ili
 e(i) pretvaranje analoga spojnice opće formule (I) u kojoj je bočni lanac $\text{Y}-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ spojiti opće
 formule (I) u kojima je bočni lanac $-\text{Y}^2-\text{CH}_2-\text{CN}$ reakcijom s natrijem nitrit u kiselim uvjetima; ili
 f(i) nakon koraka b(i), pretvaranje analoga spoj opće formule (I) u kojem je bočni lanac je $\text{Y}-\text{C}(\text{O})\text{H}$ za
 spajanje opće formule (I) u kojoj je bočni lanac $-\text{Y}-\text{CH}(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$ ili $-\text{YCH}(\text{SR}^{10})(\text{SR}^{11})$ gdje se R^{10} i
 R^{11} zajedno s atomima na koje su vezani spajaju u cikličnu skupinu reakcijom sa spojem formule:



gdje X^3 je O ili S i p je 2 do 4, ali obično je 2 ili 3;

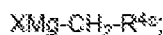
ili sa zaštićenom inačicom takvog spoja; ili

g(ii) nakon koraka b (i), pretvaranje analoga spoj opće formule (I) u kojem je bočni lanac je $\text{Y}^2-\text{C}(\text{O})\text{H}$
 za spoj opće formule (I) u kojoj je bočni lanac $-\text{Y}^2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$ ili $-\text{Y}^2-\text{CH}(\text{OH}) -$
 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{SR}^{10})(\text{SR}^{11})$ reakcijom s Grignardom reagens formule:



gdje X je halo i R^{4c} je $-\text{CH}(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$ ili $\text{CH}(\text{SR}^{10})(\text{SR}^{11})$; ili

h (i) nakon koraka b (i), pretvaranje analoga spoj opće formule (I) u kojem je bočni lanac je $\text{Y}^2-\text{C}(\text{O})\text{H}$
 analogu opće formule (I) u kojoj je bočni lanac $-\text{Y}^2-\text{CH}(\text{OH}) -\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^{10})(\text{OR}^{11})$ reakcijom s
 Grignardovim reagensom formule:



gdje X je halo, a R^{4c} je $-\text{CH}(\text{R}^{10})(\text{OR}^{11})$; i pretvaranje analoga opće formule (I) u kojoj bočni lanac je -
 $\text{Y}^2-\text{CH}(\text{OH}) -\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^{10})(\text{OR}^{11})$ za spajanje opće formule (I) u kojoj bočni lanac je $-\text{Y}^2-\text{CH}=\text{CH}-$
 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ reakcijom s kiselinom; i po želji

i (i) reduciranje alkilenske veze u produktu iz koraka h (i) hidrogeniranjem dajući zasićenu stranu lanac
 u kojem je $\text{Y} -\text{Y}^2-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; ili

j(ii) nakon koraka b (i), pretvaranje analoga spoj opće formule (I) u kojem je bočni lanac je $\text{Y}^2-\text{C}(\text{O})\text{H}$
 za spajanje opće formule (I) u kojoj je bočni lanac $\text{Y}^2-\text{CH}_2-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ reduktivnom aminacijom, koristeći
 redukcijско sredstvo odabrano od hidrida, borohidrida ili cijanoborohidrida i amin formule:



gdje su R^{10} i R^{11} kako su definirani u zahtjevu 1;

i/ili tretiranje po želji analoga opće formule (I) u kojoj je R^4 OH sa korakom b (ii) ili korakom c (ii) slijedi
 korak d(ii) po izboru slijedi korak e(ii); ili korak f(ii); ili korak g(ii) po izboru slijedi korak h(ii); ili korak
 (ii); ili korak j(ii) po izboru slijedi korak k(ii) i po izboru korak l(ii); ili korak j(ii) po izboru slijedi korak
 m(ii); ili korak n(ii):

b(ii) reagiranje analoga spoj opće formule (I) u kojem je skupina na položaju R^4 je OH sa sulfonil
 halogenidom da se dobije analog spoj opće formule (I) u kojem skupina na položaju R^4 je sulfonat; ili

c(ii). reagirajući analog spojnice opće formule (I) u kojoj je skupina na položaju R^4 je OH s
 halogenirajućim sredstvom dajući spoj opće formule (I) u kojoj je R^4 halo; i po želji

d(ii). reakcija produkta iz koraka c (ii) s cijanidnom soli ili s acetonitrilom u prisutnosti baze dati spoj
 opće formule (I) u kojoj je R^4 cijano; i po želji

e(ii) reakcija produkta iz koraka d (ii) s azidotrimetilsilanom / dibutylstananonom ili Bu_3SnN_3 ili s
 natrijev azid u prisutnosti kiseline dajući spoj opće formule (I) u kojoj je R^4 tetrazol-5-il;

f(ii). reagiranje produkta iz koraka b (ii) ili produkta iz koraka c (ii) u kojem je R^4 Br sa nitrometanom u
 prisutnosti baze dajući spoj opće formule (I) u kojem je R^4 nitro; ili

g(ii). Reagiranje produkta iz koraka c (ii) sa:



daje spoj opće formule (I) s bočnim lancem $-\text{Y}-\text{C}\equiv\text{CH}$; i po želji

h(ii)). reduciranje produkta iz koraka g (ii) hidrogeniranjem preko paladijskog katalizatora dajući
 spoj opće formule (I) u kojem je bočni lanac $-\text{Y}-\text{CH}=\text{CH}_2$; ili

i(ii). Reagiranje produkta iz koraka c (ii) s malonatnim esterom u prisutnosti baze dajući spoj opće
 formule (I) u kojoj je R^4 $-\text{CH}[\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}]_2$; ili

j(ii) reakcijom proizvoda iz koraka b (ii) ili koraka c (ii) s natrijevim azidom dajući spoj općenito
 formule (I) u kojoj je R^4 $-\text{N}_3$; i po želji

k(ii) smanjenje produkta iz koraka j(ii) da bi se dobio spoj opće formule (I) u kojoj je R^4 NH_2 ; i po želji

l(ii) reakcija produkta iz koraka k(ii) sa spojem formule:



naznačeno time što je R^{30} sukladno zahtjevu 1;

u prisutnosti N, N'-karbonildiimidazola (CDI) ili fosgena dajući spoj opće formule (I) u kojoj je R^4 - $\text{NHC(O)NHSO}_2\text{R}^{30}$; ili po želji

m(ii) reakcija produkta iz koraka j(ii) sa spojem cijanida pod reducirajućim uvjetima dajući spoj opće formule (I) u kojem je R^4 tetrazol-1-il; ili

n(ii) reakcija produkta iz koraka b(ii) u kojem je R^4 metan sulfonil s 5-amino tetrazolom dajući spoj opće formule (I) u kojem je R^4 amino tetrazol;

ili tretiranje analoga opće formule (I) u kojoj je R^4 C(O)OH s korakom a (iii), po izboru slijedi korak b (iii), po izboru slijedi korak c (iii):

a (iii) pretvaranje analoga spojnice opće formule (I) u kojoj je bočni lanac $\text{Y}^2\text{-C(O)OH}$ ili njegov ester za spajanje opće formule (I) u kojoj je bočni lanac $\text{Y}^2\text{-CH=CH}_2$ reakcija s PhI (OAc)_2 u prisutnosti bakar (II) acetata; i po želji

b (iii) oksidacija produkta iz koraka a (iii) osmijumovim tetroksidom dajući spoj opće formule (I) u kojem je bočni lanac $\text{-Y}^2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-OH}$; i po želji

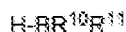
c (iii). oksidiranje proizvoda iz koraka b (iii) dajući spoj opće formule (I) u kojoj je bočni lanac $\text{Y}^2\text{-CH(OH)-C(O)H}$; ili

i/ili tretiranje analoga opće formule (I) u kojoj je R^4 OH sa korakom b(iv) i po želji s korakom c(iv)

b(iv) pretvaranje analoga spojnice opće formule (I) u kojoj je $\text{-Y-R}^4\text{-CH}_2\text{-OH}$ u spoj opće formule (I) u kojem Y i R^4 zajedno tvore $=\text{CH}_2$; ili

pretvaranje analoga spojnice opće formule (I) u kojoj je bočni lanac $\text{-Y}^2\text{-CH}_2\text{-OH}$ spoj opće formule (I) s bočnim lancem $\text{-Y}^2\text{-C}=\text{CH}_2$ reakcijom eliminacije s kiselinom; i po želji

c(iv) reagiranje proizvoda iz bilo kojeg od koraka g(ii), h(ii) ili b(iv) s boranom formule:



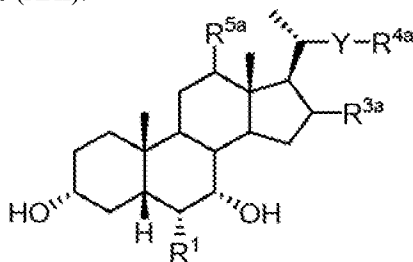
pružanje spoja opće formule (I) u kojoj je bočni lanac $\text{-Y-CH}_2\text{-C(BR}^{10}\text{R}^{11})_2$, $\text{-CH}_2\text{-BR}^{10}\text{R}^{11}$ ili $\text{-Y}^2\text{-CH}_2\text{-BR}^{10}\text{R}^{11}$; ili

ili liječenje analoga opće formule (I) u kojoj je R^4 C(O)OH s korakom a(v) ili korakom a(vi)

a(v) pretvaranje analoga spojnice opće formule (I) u kojoj je bočni lanac -YC(O)OH u spoj opće formule (I) u kojoj je bočni lanac $\text{-YC(O)-CH}_2\text{-N}_2$ reakcijom s fosgenom da se dobije kiselinasti klorid, nakon čega slijedi reakcija s diazometanom; ili

a(vi) pretvaranje analoga spojnice opće formule (I) u kojoj je bočni lanac YC(O)OH , tj. $\text{Y}^2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)OH}$ u spoj opće formule (I) u kojoj je bočni lanac $\text{-Y}^2\text{-CH}_2\text{-CN}$ reakcijom s natrijevim nitritom u kiselim uvjetima.

15. Proces pripreme spoja opće formule (XXI):



(XXI)

naznačeno time što R^1 i Y su definirani u općoj formuli (I);

R^{3a} je H, halo ili OH;

R^{4a} je C(O)OR^{10} , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, S(O)R^{10} , SO_2R^{10} ili $\text{OSO}_2\text{R}^{10}$; i

R^{5a} je H ili OH;

postupak koji obuhvaća pretvaranje spoja u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 13 u spoj opće formule (XXI) postupkom koji obuhvaća korak pretvaranja supstituenta bočnog lanca -R^4 odgovarajuće zahtjevu 1 u skupinu R^{4a} kako je gore definirano; i

naznačeno time što postupak uključuje ili:

i. pretvaranje odgovarajućeg zahtjeva 2 spoj opće formule (IA) u analog u kojem je supstituent bočnog lanca skupina R^{4a} kako je gore definirano; i

pretvarajući ovaj analog zauzvrat u analoge spojeva opće formule (IB), (IC), (ID) i (IE) sukladno zahtjevu 2 postupkom prema zahtjevu 14; i

smanjenje analoga spoja opće formule (IE) da bi se dobio spoj opće formule (XXI); ili

ii. pretvaranje odgovarajućeg zahtjeva spojnice opće formule (IB) u analog u kojem je supstituent bočnog lanca skupina R^{4a} kako je gore definirano; i
pretvarajući ovaj analog zauzvrat u analoge spojeva opće formule (IC), (ID) i (IE) odgovarajuće zahtjevu 2 postupkom prema zahtjevu 14; i

5 smanjenje analoga spoja opće formule (IE) da bi se dobio spoj opće formule (XXI); ili

iii. pretvaranje spoj opće formule (IC) odgovarajuće zahtjevu 2 u analog u kojem je supstituent bočnog lanca skupina R^{4a} kako je gore definirano; i

pretvarajući ovaj analog zauzvrat u analoge spojeva opće formule (ID) i (IE) sukladno zahtjevu 2 postupkom prema zahtjevu 14; i

10 smanjenje analoga spoja opće formule (IE) da bi se dobio spoj opće formule (XXI); ili

iv. pretvaranje spoj opće formule (ID) sukladno zahtjevu 2 u analog u kojem je bočni lanac supstituent je skupina R^{4a} kako je gore definirana; i

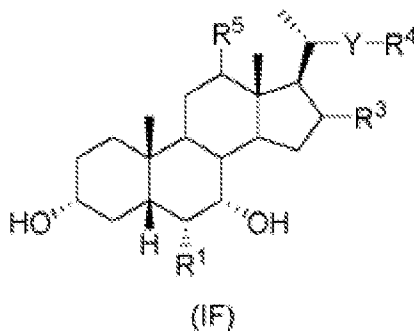
pretvaranje ovog analoga u analog spoja opće formule (IE) odgovarajuće zahtjevu 2 postupkom prema zahtjevu 14; i

15 smanjenje analoga spoja opće formule (IE) da bi se dobio spoj opće formule (XXI); ili

v. pretvaranje spoj opće formule (IE) odgovarajuće zahtjevu 2 u analog u kojem je supstituent bočnog lanca skupina R^{4a} kako je gore definirano; i

smanjenje analoga spoja opće formule (IE) da bi se dobio spoj opće formule (XXI); ili

vi. pretvaranje spojne formule (IE) prema odgovarajućem zahtjevu 2 u spojni oblik (IF):



20 naznačen time što R¹, R³, Y, R⁴ i R⁵ su definirani za opću formulu (I); i

pretvaranje spoja formule (IF) u spoj opće formule (XXI) pretvaranjem supstituenta bočnog lanca R⁴ u supstituent R^{4a} kako je gore definirano; i

25 kada je R³ i/ili R⁵ spoja opće formule (I) OH zaštitna skupina, uklanjajući zaštitnu skupinu dajući spoj opće formule (XXI) u kojoj R^{3a} i/ili R^{5a} predstavlja OH;

naznačeno time što postupak za pretvaranje spoja opće formule (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) ili (IF) u analog u kojem je supstituent bočnog lanca skupina R^{4a} kako je definirana gore obuhvaća:

a. uklanjanje zaštite spoja opće (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) ili (IF) u kojoj je bočni lanac -Y²-C(OH)CH₂-CH(OR¹⁰)(OR¹¹), da se dobije spoj u kojem je bočni lanac -Y²-C(OH)CH₂-C(O)H, nakon čega slijedi uklanjanje vode dajući spoj s bočnim lancem -Y²-CH=CH-C(O)H i, po želji oksidacija dajući spoj sa bočnim lancem -Y²-CH=CH-C(O)OH; i po izboru hidrogeniranje da se dobije spoj u kojem je bočni lanac -Y²-CH₂CH₂-C(O)OH; ili

b. Hidroliza spojnice opće formule (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) ili (IF) u kojoj je bočni lanac -Y²-CH₂-CN dajući spoj u kojem je bočni lanac -Y²-CH₂-C(O)OH; i po želji

35 c(i) reakcija spojnice opće formule (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) ili (IF) u kojoj je R^{4a} C(O)OH sa C₁₋₆ alkanoil ili benzoil kloridom ili s C₁₋₆ alkanskim anhidridom za zaštitu OH skupina; nakon čega slijedi

c(ii) reakcija zaštićenog spoja s hidridnim redukcijским sredstvom za smanjivanje skupine karboksilne kiseline na OH; nakon čega slijedi

c(iii) halogeniranje uporabom metode trifenil fosfin/imidazol/halogen nakon čega slijedi

40 c(iv) reakcija halogeniranog spoja s natrijevim sulfitom u alkoholnom otapalu dajući spoj sa supstituentom SO₃⁻Na⁺; ili

d(i) reakcija produkta iz koraka c(i) s klorosulfonskom kiselinom u prisutnosti trietilamina kao baze da bi se dobila zaštićena sol trietilamina; nakon čega slijedi

d(ii) uklanjanje zaštitnih skupina upotrebom bazne hidrolize; nakon čega slijedi

45 d(iii) smanjenje karboksilne kiseline; nakon čega slijedi

d(iv) reakcija alkoholnog produkta iz koraka d(iii) sa sulfonil kloridnom kiselinom dajući spoj u kojem je R⁴ OSO₂R¹⁰; ili

e reakcija formule spoj opće (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) ili (IF) u kojoj R^{4a} predstavlja C(O)OH u prikladnom otapalu s aminom formule H-NR¹⁰R¹¹, određeno vrijeme kao R¹⁰ i R¹¹ su kako je definirano u zahtjevu 1, uz zagrijavanje da se dobije spoj u kojem je R^{4a} C(O)NR¹⁰R¹¹.