



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2014151014, 17.05.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
17.05.2012 US 61/648,535

(43) Дата публикации заявки: 10.07.2016 Бюл. № 19

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 17.12.2014(86) Заявка РСТ:  
US 2013/041695 (17.05.2013)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2013/173784 (21.11.2013)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городиский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

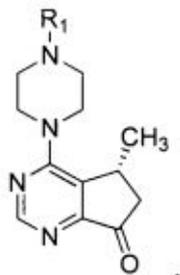
**ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**БАБУ Сринивасан (US),  
ГОССЕЛЭН Франсис (US),  
ЖАНЬ Инцин (US),  
РЕМАРЧУК Трэвис (US),  
СЭВИДЖ Скотт Дж. (US),  
СТАЛТС Джеффри (US),  
ЯДЖИМА Херберт (US)**(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГИДРОКСИЛИРОВАННЫХ ЦИКЛОПЕНТАПИРИМИДИНОВЫХ  
СОЕДИНЕНИЙ И ИХ СОЛЕЙ

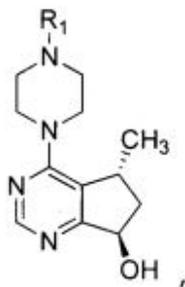
(57) Формула изобретения

1. Способ, включающий приведение соединения формулы II или его соли:



II

где R<sup>1</sup> представляет собой водород или аминозащитную группу; в контакт с ферментом кеторедуктазой с образованием соединения формулы III:



III

или его соли.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная кеторедуктаза выбрана из KRED-101, KRED-112, KRED-113, KRED-114, KRED-115, KRED-121, KRED-123, KRED-124, KRED-130, KRED-132, KRED-133, KRED-135, KRED-142, KRED-145, KRED-153, Codexis-134, Codexis-150, Codexis-168, Codexis-112, Codexis-102, Codexis-151, Codexis-123, Codexis-103, Codexis-119, Codexis-128, Codexis-136, Codexis-174, Codexis-105, Codexis-129, Codexis-137, Codexis-161, Codexis-176, Codexis-154, Codexis-106, Codexis-131, Codexis-155, Codexis-148, Codexis-165, Codexis-129, Codexis-108, Codexis-116, Codexis-125, Codexis-149, Codexis-111, DAICEL-E073, DAICEL-E087, BCC 111, C-LEcta-ADH-44s, DAICEL-E005, DAICEL-E077, C-LEcta-ADH-24s, BCC 103, C-LEcta-ADH-14s, C-LEcta-ADH-16s, DAICEL-E007, DAICEL-E008, DAICEL-E080, DAICEL-E082, DAICEL-E052, BCC 101, C-LEcta-ADH-48s, BCC 109, EVO-1.1.211, DAICEL-E072, ADH-1, ADH-2, ADH-3, ADH-A, ADH-B, ADH-III и C-LEcta-ADH-50s.

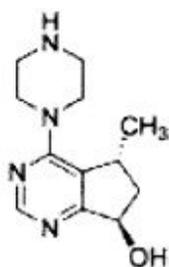
3. Способ по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что указанная кеторедуктаза представляет собой KRED-101.

4. Способ по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что указанная стадия приведения в контакт дополнительно включает приведение соединения формулы II или его соли в контакт с кофактором.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что указанный кофактор содержит один из НАДФ, НАДН, НАДФН или ГДГ.

6. Способ по п. 4, отличающийся тем, что указанный кофактор содержит НАДФ и ГДГ.

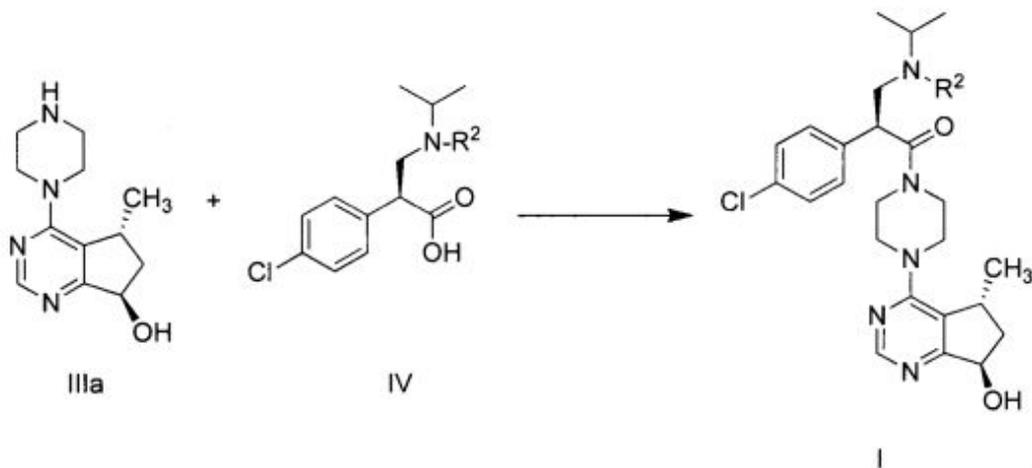
7. Способ по пп. 1 и 2, дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы III или его соли, где  $R^1$  представляет собой защитную группу с кислотой с образованием соединения формулы IIIa



IIIa

или его соли.

8. Способ по п. 7, дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы IIIa, или его соли с соединением формулы IV, или его солью в таких условиях, при которых образуется соединение формулы I или его соль,



где  $R^2$  в формулах IV и I независимо представляет собой водород или аминозащитную группу, а указанные условия включают пропанфосфоновый ангидрид.

9. Способ по п. 8, дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы I или его соли, где  $R^2$  представляет собой аминозащитную группу с кислотой с образованием дигидрохлоридной соли соединения формулы I, где  $R^2$  представляет собой водород.

10. Способ по п. 9, дополнительно включающий приведение дигидрохлоридной соли соединения формулы I в контакт с основанием с образованием моногидрохлоридной соли соединения формулы I, где  $R^2$  представляет собой водород.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что указанное основание представляет собой полимерную смолу, содержащую функционализированный сополимер стирола и дивинилбензола.

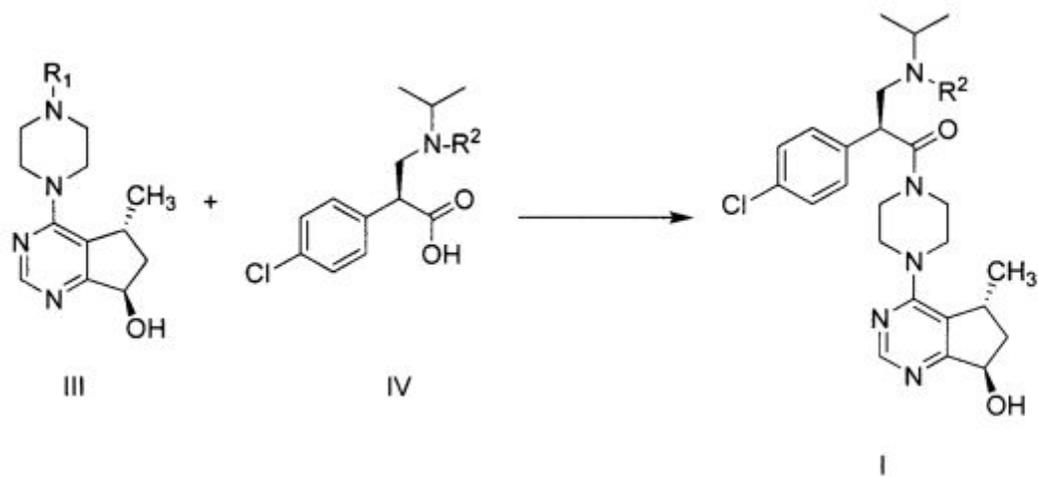
12. Соль (S)-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-она и бензолсульфокислоты.

13. Соль по п. 12, отличающаяся тем, что указанная соль является кристаллической.

14. Соль (S)-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-она и п-толулсульфокислоты.

15. Соль по п. 14, отличающаяся тем, что указанная соль п-толулсульфокислоты является кристаллической.

16. Способ по пп. 1 и 2, дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы III, или его соли с соединением формулы IV, или его солью в таких условиях, при которых образуется соединение формулы I или его соль,



где  $R^2$  в формулах IV и I независимо представляет собой водород или аминозащитную группу, а указанные условия включают пропанфосфоновый ангидрид.

17. Способ по п. 16, дополнительно включающий взаимодействие соединения формулы I или его соли, где  $R^2$  представляет собой аминозащитную группу, с кислотой с образованием дигидрохлоридной соли соединения формулы I, где  $R^2$  представляет собой водород.

18. Способ по п. 17, дополнительно включающий приведение дигидрохлоридной соли соединения формулы I в контакт с основанием с образованием моногидрохлоридной соли соединения формулы I, где  $R^2$  представляет собой водород.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что указанное основание представляет собой полимерную смолу, содержащую функционализированный сополимер стирола и дивинилбензола.