

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491452 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.11.13

(22) Дата подачи заявки
2023.01.31

(51) Int. Cl. C07D 213/79 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61K 31/708 (2006.01)
C07D 213/78 (2006.01)
C07D 213/803 (2006.01)
C07F 9/50 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ НИКОТИНАТА И НИКОТИНАМИДРИБОЗИДА И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

(31) 63/304,904

(32) 2022.01.31

(33) US

(86) PCT/US2023/011957

(87) WO 2023/147161 2023.08.03

(88) 2023.10.05

(71) Заявитель:
НЬЮ ФРОНТИР БИО, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

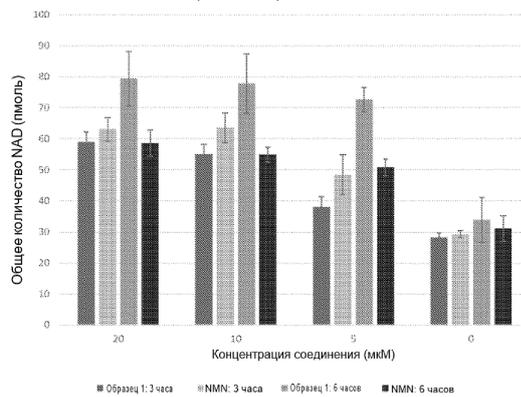
Пентелют Брэдли Л., Гунасекера
Динара С., Конг Кевин, Джонсон
Сабрина (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем документе раскрыты соединения, родственные никотинату и никотинамидрибозиду, а также способы получения и применения указанных соединений. В данном документе также раскрыты способы получения мононуклеозида никотиновой кислоты (NAMN).

Образец 1 по сравнению с NMN



A1

202491452

202491452

A1

**СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ НИКОТИНАТА И НИКОТИНАМИДРИБОЗИДА И ИХ
ПРОИЗВОДНЫЕ**

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает преимущество приоритета по отношению к предварительной
5 заявке на патент США № 63/304904, поданной 31 января 2022 г.; содержание которых
включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Никотинамидадениндинуклеотид (NAD) и его производные соединения известны как
незаменимые коферменты в клеточных окислительно-восстановительных реакциях во всех
10 живых организмах. Несколько доказательств также показали, что NAD участвует в ряде
важных сигнальных путей в клетках млекопитающих, включая поли-АДФ-
рибозилирование в репарации ДНК (Menissier de Murcia et al., *EMBO J.*, 22:2255-2263
(2003)), моно-АДФ-рибозилирование в иммунном ответе и передача сигнала, связанного с
G-белком (Corda and Di Girolamo, *EMBO J.*, 22:1953-8 (2003)), а также синтез АДФ-
15 циклической рибозы и никотинат-адениндинуклеотидфосфата (NAADP) во
внутриклеточной передаче сигналов кальция (Lee, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 41:317-
345(2001)). Недавно было показано, что NAD и его производные играют важную роль в
регуляции транскрипции (Lin and Guarente, *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 15:241-246 (2003)). В
частности, открытие Sir2 NAD-зависимой деацетилазной активности (например, Imai et al.,
20 *Nature*, 403:795-800 (2000); Landry et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 278:685-690
(2000); Smith et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97:6658-6663 (2000)) привлекло внимание к
этой новой роли NAD.

Считается, что NAD⁺ связан с процессом старения. Это демонстрируется репликативной
продолжительностью жизни *S. cerevisiae*, которую обычно определяют как количество
25 зачатков или «дочерних клеток», продуцируемых отдельной «материнской клеткой»
(Barton, A., *J. Gen. Microbiol.*, 4:84-86(1950)). Материнские клетки подвергаются
возрастным изменениям, включая увеличение размера, замедление клеточного цикла,
увеличение ядрышка, увеличение стабильных уровней NAD⁺, усиление глюконеогенеза и
накопления энергии, а также стерильность в результате потери сайленсинга в теломерах и
30 MAT-локусах (Sinclair et al., *Science*, 277(5330): 1313-6 (1997); Mortimer et al., *Nature*, 183:
1751-1752 (1959); Kennedy et al., *J. Cell Biol.*, 127(6): 1985-93 (1994); Kim et al., *Biochem.
Biophys. Res. Commun.*, 219(2): 370-6 (1996); Ashrafi et al., *Genes Dev.*, 14(15): 1872-85 (2000);
Lin et al., *J. Biol. Chem.*, (2001)).

Ключевым регулятором старения дрожжей является белок сайленсинга Sir2 (Kaeberlein et
35 al., *Genes Dev.*, 13(19): 2570-80 (1999)), никотинамидадениндинуклеотид (NAD⁺)-зависимая

деацетилаза (Tanner et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97(26) 14178-82 (2000); Imai et al., *Nature*, 403(6771): 795-800 (2000); Smith et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97(12): 6658-63 (2000); Landry et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97(11): 5807-11 (2000)). Sir2 является компонентом гетеротримерного комплекса Stir2/3/4, который катализирует образование молчащего гетерохроматина на теломерах и двух молчащих MAT-локусах (Laurenson et al., *Microbiol. Rev.*, 56(4): 543-60 (1992)). Sir2 также является компонентом комплекса RENT, который необходим для сайленсинга локуса rDNA и выхода из телофазы (Straight et al., *Cell*, 97(2): 245-56 (1999); Shou et al., *Cell*, 97(2): 233-44 (1999)). Недавно также было показано, что этот комплекс напрямую стимулирует транскрипцию rRNA с помощью Pol I и участвует в регуляции структуры ядрышка (Shou et al., *Mol. Cell.*, 8(1): 45-55 (2001)).

Биохимические исследования показали, что Sir2 может легко деацетилировать аминоконцевые хвосты гистонов H3 и H4, что приводит к образованию 1-O-ацетил-АДФ-рибозы и никотинамида (Tanner et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97(26) 14178-82 (2000); Imai et al., *Nature*, 403(6771): 795-800 (2000); Smith et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97(12): 6658-63 (2000); Tanny et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98(2): 415-20 (2001)). Штаммы с дополнительными копиями *SIR2* обнаруживают повышенный сайленсинг rDNA (Smith et al., *Mol. Cell Biol.*, 19(4): 3184-97 (1999)) и продолжительность жизни на 30% дольше (Kaeberlein et al., *Genes Dev* 13(19): 2570-80 (1999)). Недавно было показано, что дополнительные копии гомолога *C. elegans SIR2*, *sir-2.1*, значительно продлевают продолжительность жизни в этом организме (Tissenbaum et al., *Nature*, 410(6825): 227-30 (2001)). Это означает, что *SIR2*-зависимый путь регуляции старения возник на ранних стадиях эволюции и хорошо сохранился (Kenyon, C., *Cell*, 105: 165-168 (2001)).

У большинства организмов существует два пути биосинтеза NAD⁺. NAD⁺ может быть синтезирован de novo из триптофана или переработан в четыре стадии из никотинамида по пути утилизации NAD⁺. Первая стадия бактериального пути утилизации NAD⁺ - гидролиз никотинамида до никотиновой кислоты и аммиака - катализируется продуктом гена *pncA* (Foster et al., *J. Bacteriol.*, 137(3): 1165-75 (1979)). Ген *S. cerevisiae* с гомологией *pncA*, *YGL037*, недавно получил название *PNC1* (SGD) (Ghislain et al., *Yeast*, 19(3): 215-224 (2002)). Никотинатфосфорибозилтрансфераза, кодируемая геном *NPT1* в *S. cerevisiae*, превращает никотиновую кислоту, образующуюся в результате этой реакции, в мононуклеотид никотиновой кислоты (NaMN) (Wubbolts et al., *J. Biol. Chem.*, 265(29): 17665-72 (1990); Vinitsky et al., *J. Bacteriol.*, 173(2): 536-40 (1991); Imsande, J. *Biochim. Biophys. Acta.*, 85, 255-273 (1964); Grubmeyer et al., *Methods Enzymol.*, 308: 28-48 (1999)). На этом этапе путь утилизации NAD⁺ и путь NAD⁺ de novo сходятся, и NaMN преобразуется в десамидо-NAD⁺ (NaAD) с помощью никотинатмононуклеотидденилилтрансферазы

(NaMNAT). У *S. cerevisiae* существуют две предполагаемые открытые рамки считывания (ORF) с гомологией бактериальных генов NaMNAT: YLR328 (Emanuelli et al., *FEBS Lett.*, 455(1-2): 13-7 (1999)) и неохарактеризованная ORF, YGR010 (Smith et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97(12): 6658-63 (2000); Emanuelli et al., *FEBS Lett.*, 455(1-2): 13-7 (1999)). У сальмонелл последняя стадия регенерации NAD⁺ катализирует NAD-синтеза (Hughes et al., *J. Bacteriol.*, 170(5): 2113-20 (1988)).

Sir2 является ограничивающим компонентом долговечности дрожжей. Одна дополнительная копия гена SIR2 продлевает продолжительность жизни дрожжей на 40% (Kaeberlein et al., *Genes Dev.*, 13(19): 2570-80 (1999); Lin et al., *Science*, 289(5487): 2126-8 (2000); Anderson et al., *J. Biol. Chem.*, 277(21): 18881-90 (2002)). Недавно было показано, что повышенная дозировка гомолога Sir2 sir2.1 продлевает продолжительность жизни нематоды *C. elegans* (Tissenbaum et al., *Nature*, 410(6825): 227-30 (2001)). Было показано, что ближайший человеческий гомолог SIRT1 ингибирует апоптоз за счет деацетилирования p53 (Vaziri et al., *Cell*, 107(2):149-59 (2001); Luo et al., *Cell*, 107(2): 137-48 (2001)). Эти данные позволяют предположить, что Sir2 и его гомологи играют консервативную роль в регуляции выживания на клеточном и организменном уровне.

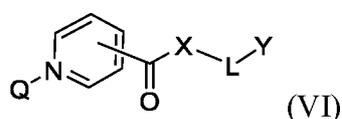
В последнее время было получено большое понимание биохимии Sir2-подобных деацетилаз (обзор от Moazed, D., *Curr Opin Cell Biol*, 13(2): 232-8 (2001)). *In vitro* Sir2 обладает специфичностью к лизину 16 гистона H4 и лизинам 9 и 14 гистона H3 (Imai et al., *Nature*, 403:795-800 (2000); Landry et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 278:685-690 (2000); Smith et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97:6658-6663 (2000)). Реакция Sir2 требует NAD⁺ в качестве кофактора, что позволяет регулировать активность Sir2 за счет изменения доступности этого ко-субстрата (Imai et al., *Nature*, 403:795-800 (2000); Landry et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 278:685-690 (2000); Smith et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97:6658-6663 (2000); Tanner et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97(26) 14178-82 (2000)). Деацетилирование Sir2 сопровождается расщеплением высокоэнергетической гликозидной связи, которая соединяет АДФ-рибозный фрагмент NAD⁺ с никотиномидом. При расщеплении Sir2 катализирует перенос ацетильной группы на АДФ-рибозу (Smith et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97:6658-6663 (2000); Tanner et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97(26) 14178-82 (2000); Tanny et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98(2): 415-20 (2001); Sauve et al., *Biochemistry*, 40(51): 15456-63 (2001)). Продуктом этой реакции переноса является О-ацетил-АДФ-рибоза, новый метаболит, который, как недавно было показано, вызывает задержку/блокировку клеточного цикла и созревания ооцитов эмбрионов (Ворга et al., *J Biol Chem*, 277(15): 12632-41 (2002)).

Другим продуктом деацетилирования является никотинамид, предшественник

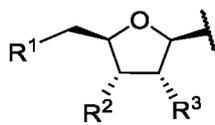
никотиновой кислоты и форма витамина В3 (Dietrich, L. S., *Amer. J. Clin. Nut.*, 24: 800-804 (1971)). Высокие дозы никотинамида и никотиновой кислоты часто используются взаимозаменяемо для самостоятельного лечения ряда состояний, включая тревожность, остеоартрит, психоз, а никотинамид в настоящее время проходит клинические испытания в качестве средства лечения рака и диабета I типа (Kaanders et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 52(3): 769-78(2002)). Несмотря на важную биологическую роль NAD⁺ и его связь с процессом старения, все еще существует потребность в способах образования предшественников NAD⁺ простым и экономически эффективным способом.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим структуру, представленную формулой (VI), или их фармацевтически приемлемым солям:



где:



Q отсутствует, представляет собой или H;

R¹ представляет собой HPO₄, H₂PO₄, -OH, -O-ацил или -OC(O)R⁴;

R² и R³ независимо представляют собой -OH, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NHR⁴ или галоген;

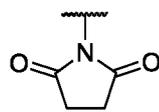
R⁴ представляет собой -H, C₁₋₂₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C₁₋₁₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из -OH, галогена, -алкила, -O-алкила, -N-

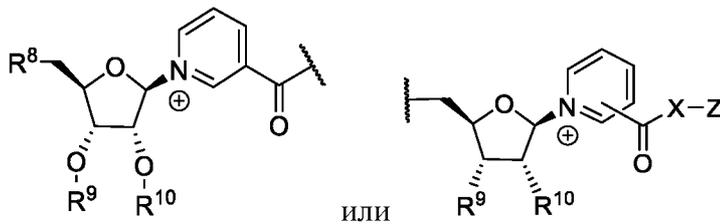
алкила, -алкенила, -алкинила, -O-арила, -O-гетероарила, -N-арила, -N-гетероарила, -арила, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -O-C(O)R^a, -NHC(O)R^a, -NR^aC(O)R^a, -NO₂, -CN и -SO₂R^a, где каждый R^a независимо представляет собой Ar, C₁₋₆ алкил или CH₂Ar; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

X представляет собой O, NH, NR⁷ или S;

L представляет собой связь, C₁₋₂₀ алкил, арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил, алкокси или -R¹¹-S-S-R¹¹-, где C₁₋₂₀ алкил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из боковой цепи аминокислоты, -OH, галогена, -алкила, -O-алкила, -N-алкила, -алкенила, -алкинила, -O-арила, -O-гетероарила, -N-арила, -N-гетероарила, -арила, -C(O)R^b, -CO₂R^b, -O-C(O)R^b, -NHC(O)R^b, -NR^bC(O)R^b, -NO₂, -CN и -SO₂R^b, и арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил и алкокси необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из -OH, галогена, -алкила, -O-алкила, -N-алкила, -алкенила, -алкинила, -O-арила, -O-гетероарила, -N-арила, -N-гетероарила, -

арила, $-C(O)R^b$, $-CO_2R^b$, $-O-C(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^b$, где каждый R^b независимо представляет собой Ar, C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

5 Y представляет собой $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-R^5$, $-P(R^7)_3$, $-NH_2$, $-NHR^5$, , $-SH$ или $-OH$;



R^5 представляет собой $-C(O)R^4$,

или ;

10 R^7 отдельно выбран в каждом случае из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного арила;

R^8 представляет собой HPO_4 , H_2PO_4 , $-OH$ или $-OC(O)R^4$;

R^9 и R^{10} независимо представляют собой $-H$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NHR^4$ или галоген;

15 R^{11} представляет собой C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, где C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-алкила$, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-гетероарила$, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-O-C(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^a$, где каждый R^a независимо представляет собой Ar, C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил; и

20 Z представляет собой H или C_{1-20} алкил; или Z и R^1 необязательно объединены в виде связи, с образованием макроцикла,

при условии, если X представляет собой O, NH или NR^7 , и L представляет собой C_{1-20} алкил, арил, гетероарил или алкокси, то Y не представляет собой $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-R^5$, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-SH$ или $-OH$.

25 В дополнительных аспектах настоящее описание обеспечивает способы получения и применения раскрытых в данном документе соединений.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы получения мононуклеозида никотиновой кислоты (NAMN).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

30 **ФИГ. 1** представляет собой графическое изображение средней общей концентрации NAD

по результатам анализа NAD, сравнивающего моноклеотид никотиновой кислоты (NaMN, образец 1) с моноклеотидом никотинамида (NMN).

ФИГ. 2 представляет собой графическое изображение средней общей концентрации NAD по результатам анализа NAD. Сравнение 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-((фосфонокси)-метил)тетрагидрофурана-2-ил)-3-((6-(трифенилфосфонио)гексил)карбамоил)пиридин-1-ия (7, образец 2) и никотинамидмоноклеотида (NMN).

ФИГ. 3 представляет собой графическое изображение средней общей концентрации NAD, полученной при анализе NAD при сравнении 6-(никотинамидо)гексил)трифенилфосфония (10, образец 5) с никотинамидмоноклеотидом (NMN).

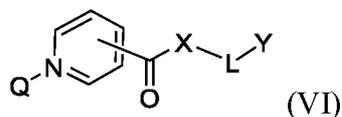
ФИГ. 4А представляет собой схематическое изображение типичных установок проточной химии для синтеза соединений, раскрытых в настоящем документе.

ФИГ. 4В представляет собой схематическое изображение типичных установок проточной химии для синтеза соединений, раскрытых в настоящем документе.

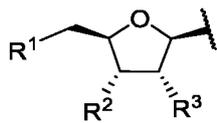
15 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения по формуле (VI) и родственных формул

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим структуру, представленную формулой (VI), или их фармацевтически приемлемым солям:



20 где:



Q отсутствует, представляет собой R^2 или H;

R^1 представляет собой HPO_4 , H_2PO_4 , $-OH$, $-O$ -ацил или $-OC(O)R^4$;

R^2 и R^3 независимо представляют собой $-OH$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NHR^4$ или галоген;

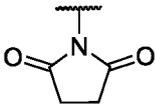
R^4 представляет собой $-H$, C_{1-20} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил,

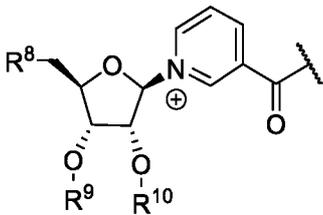
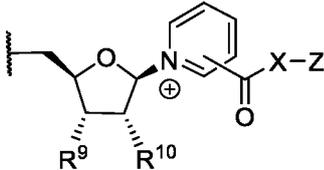
25 где C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-алкила$, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-гетероарила$, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-O-C(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^a$, где каждый R^a независимо представляет собой Ar, C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

X представляет собой O, NH, NR^7 или S;

L представляет собой связь, C_{1-20} алкил, арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил,

алкокси или $-R^{11}-S-S-R^{11}-$, где C_{1-20} алкил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из боковой цепи аминокислоты, $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-алкила$, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-гетероарила$, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^b$, $-CO_2R^b$, $-O-C(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^b$, и арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил и алкокси необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-алкила$, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-гетероарила$, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^b$, $-CO_2R^b$, $-O-C(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^b$, где каждый R^b независимо представляет собой Ar , C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

Y представляет собой $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-R^5$, $-P(R^7)_3$, $-NH_2$, $-NHR^5$, , $-SH$ или $-OH$;

R^5 представляет собой $-C(O)R^4$,  или  ;

R^7 отдельно выбран в каждом случае из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного арила;

R^8 представляет собой HPO_4 , H_2PO_4 , $-OH$ или $-OC(O)R^4$;

R^9 и R^{10} независимо представляют собой $-H$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NHR^4$ или галоген;

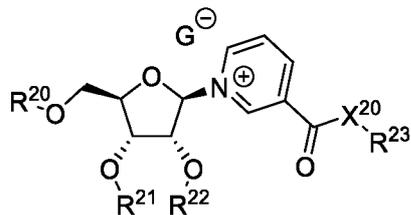
R^{11} представляет собой C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-алкила$, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-гетероарила$, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-O-C(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^a$, где каждый R^a независимо представляет собой Ar , C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил; и

Z представляет собой H или C_{1-20} алкил; или Z и R^1 необязательно объединены в виде связи, с образованием макроцикла,

при условии, если X представляет собой O , NH или NR^7 , и L представляет собой C_{1-20} алкил, арил, гетероарил или алкокси, то Y не представляет собой $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-R^5$, $-NH_2$,

$-\text{NHR}^5$, $-\text{SH}$ или $-\text{OH}$.

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру, представленную формулой VIa:



5 VIa

где,

R^{20} представляет собой H , $\text{P}(\text{O})_2\text{OH}$, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ или ацил;

каждый из R^{21} и R^{22} независимо представляет собой H или ацил;

R^{23} представляет собой H , алкил, циклоалкил, аралкил или арил;

10 R^{24} представляет собой H или алкил;

X^{20} представляет собой O , $\text{N}(\text{R}^{24})$ или S ; и

G представляет собой анион.

В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой H . В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$. В определенных вариантах

15 осуществления R^2 представляет собой ацил (*например*, алкилацил или гетероарилацил).

В определенных вариантах осуществления R^{21} представляет собой H . В определенных вариантах осуществления R^{21} представляет собой ацил (*например*, алкилацил или гетероарилацил).

В определенных вариантах осуществления R^{22} представляет собой H . В определенных вариантах осуществления R^{22} представляет собой ацил (*например*, алкилацил или гетероарилацил).

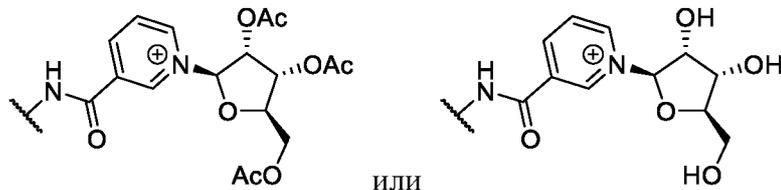
В определенных вариантах осуществления X^{20} представляет собой O . В определенных вариантах осуществления X^{20} представляет собой NH . В определенных вариантах осуществления X^{20} представляет собой S .

25 В определенных вариантах осуществления R^{23} представляет собой H . В определенных вариантах осуществления R^{23} представляет собой алкил. В определенных вариантах осуществления R^{23} представляет собой алкиламиноалкил. В определенных вариантах осуществления R^{23} представляет собой алкиламидоалкил. В определенных вариантах осуществления R^{23} представляет собой аралкил (*например*, бензил). В определенных

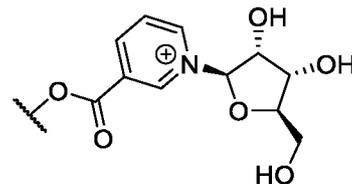
30 вариантах осуществления R^{23} представляет собой арил (*например*, фенил). В определенных вариантах осуществления R^{23} представляет собой циклоалкил (*например*, циклогексил).

В определенных вариантах осуществления R^{23} замещен триарилфосфонием (*например*,

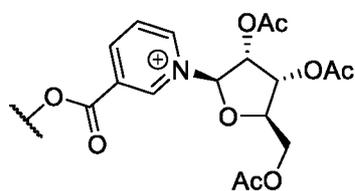
$P^+(Ph)_3$). В определенных вариантах осуществления R^{23} замещен винилом (например, фенилвинилом, таким как дигидроксифенилвинилом или диацетилфенилвинилом). В определенных вариантах осуществления R^{23} замещен амидо. В определенных вариантах



5 определенных вариантах осуществления R^{23} замещен сложным эфиром. В определенных



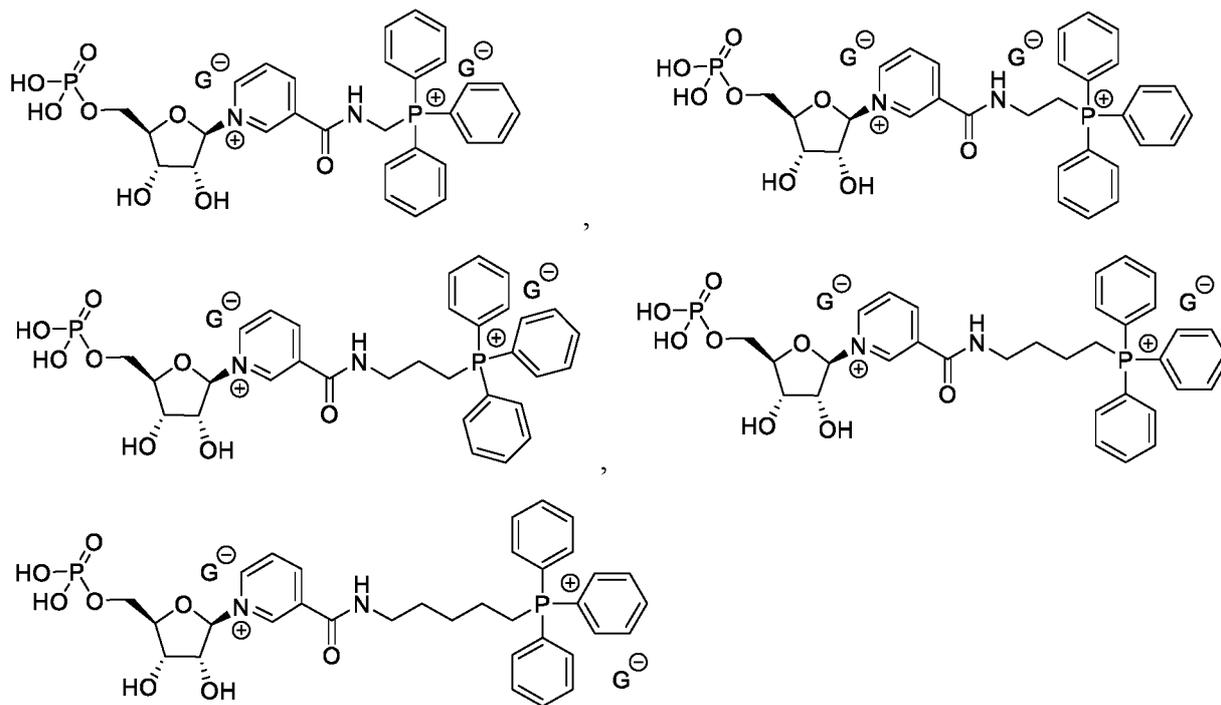
вариантах осуществления R^{23} замещен

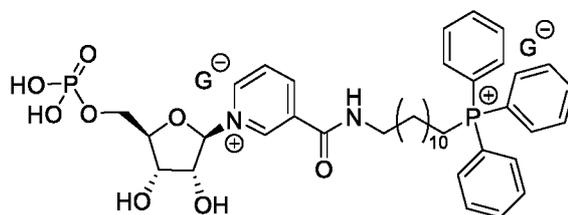
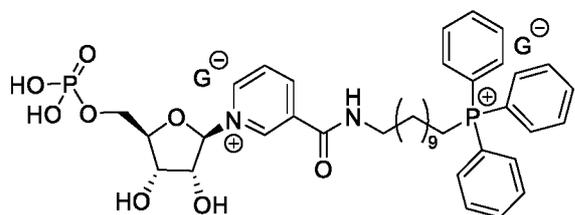
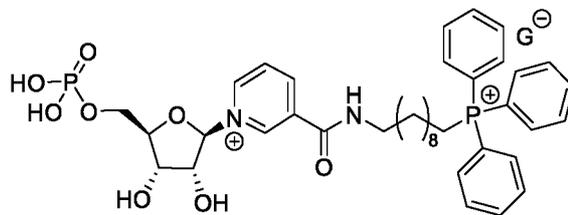
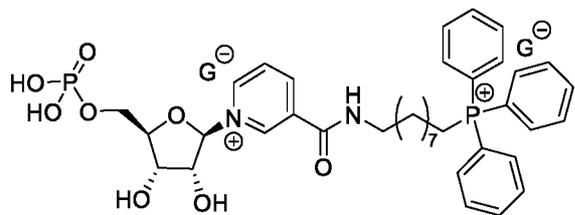
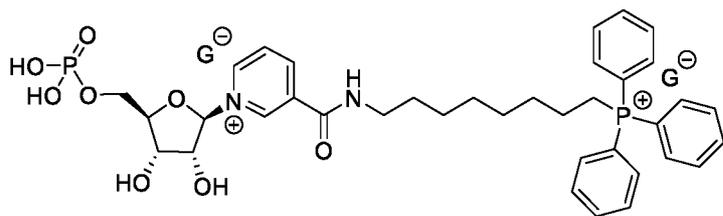
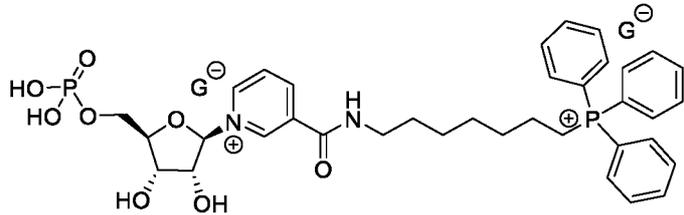
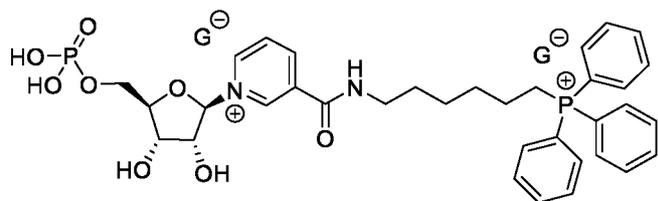


галогеном (например, бромом). В определенных вариантах осуществления R^{23} замещен алкилом.

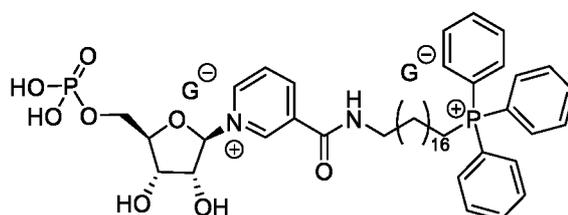
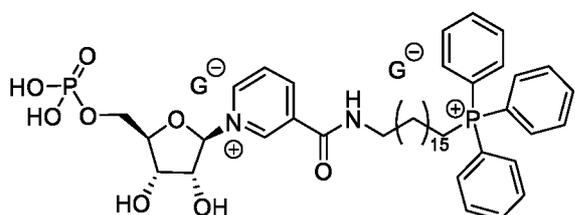
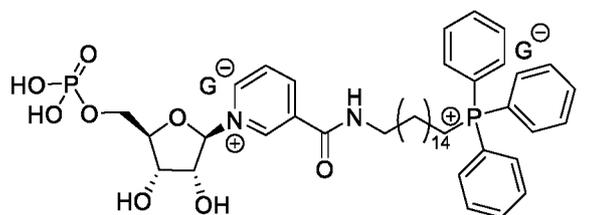
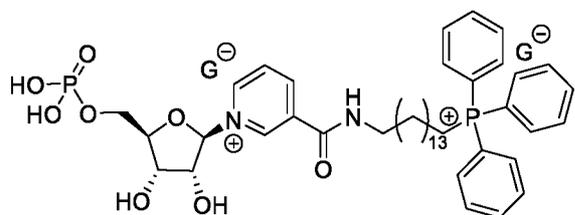
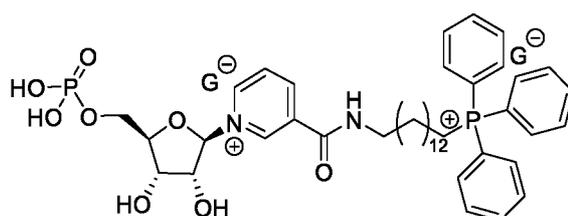
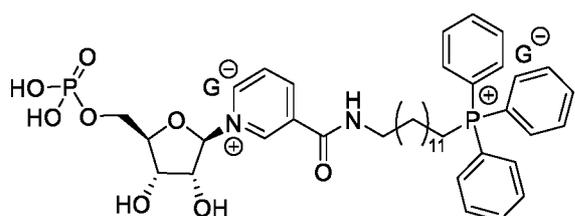
10 В определенных вариантах осуществления G представляет собой фармацевтически приемлемый анион.

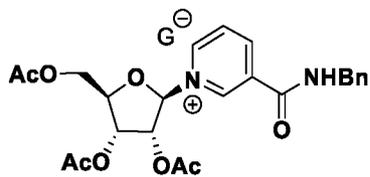
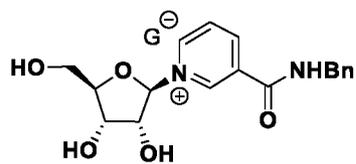
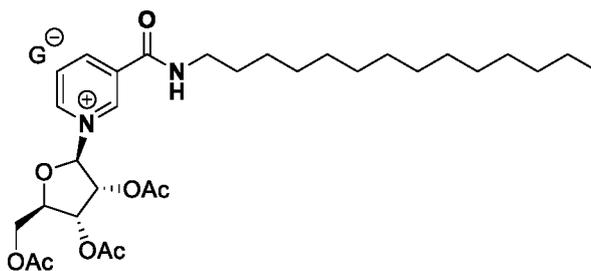
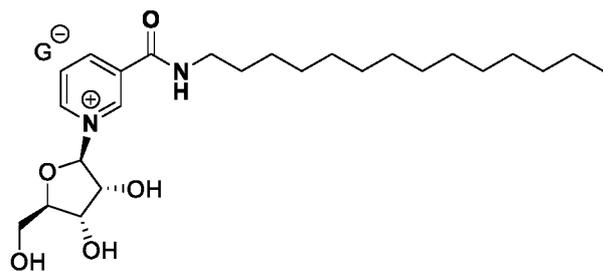
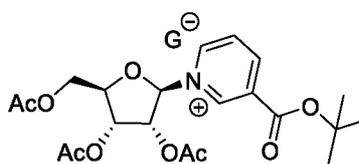
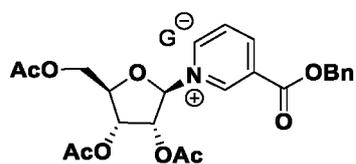
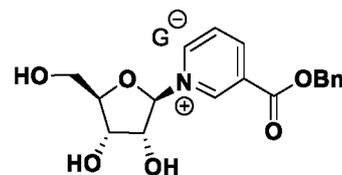
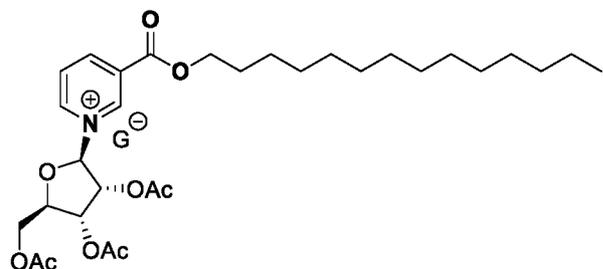
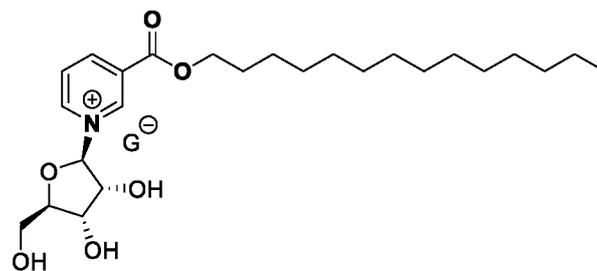
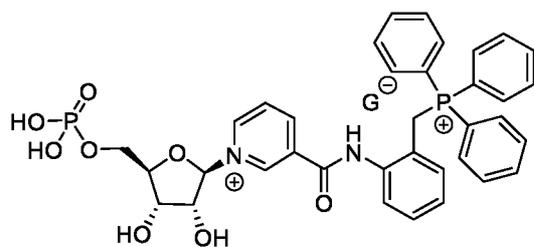
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



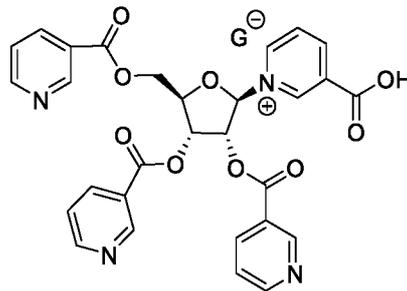
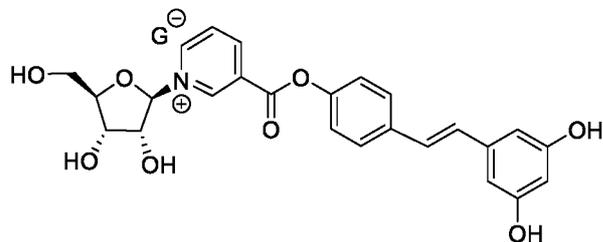


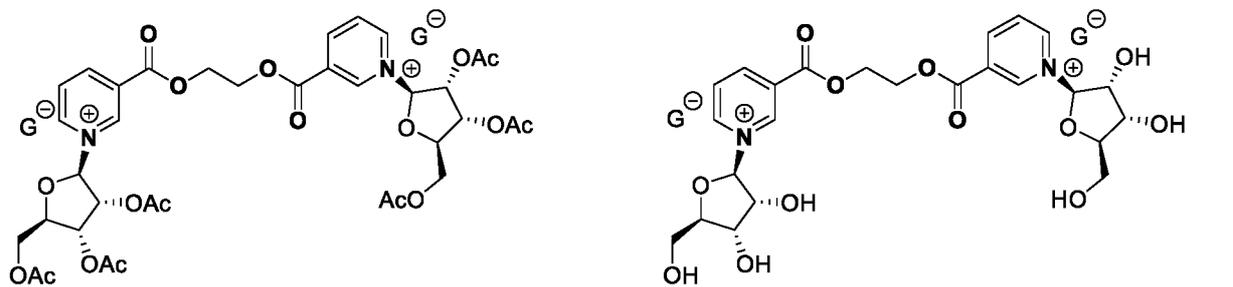
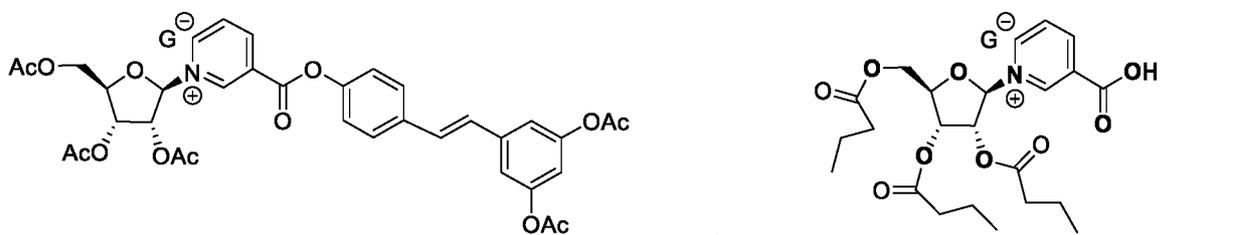
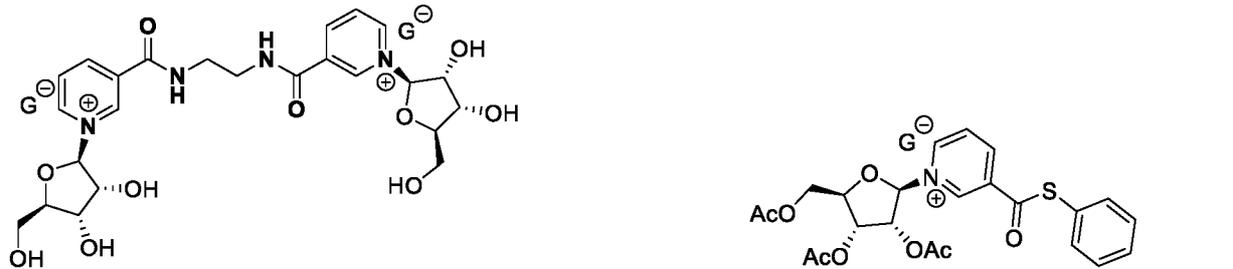
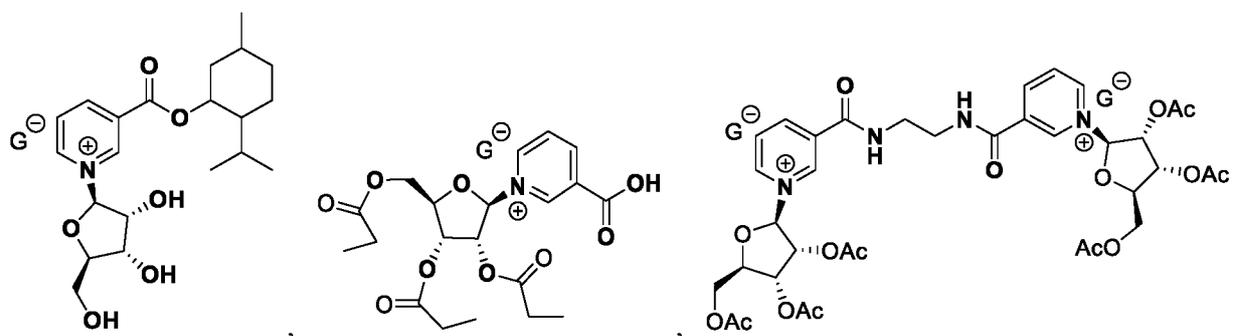
5



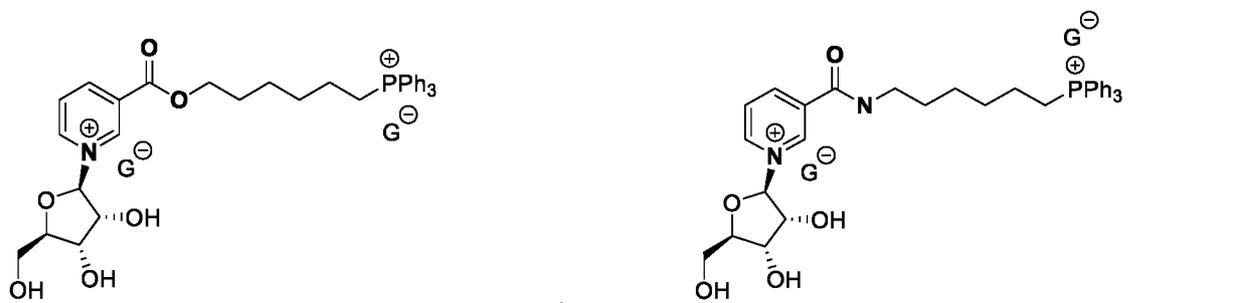


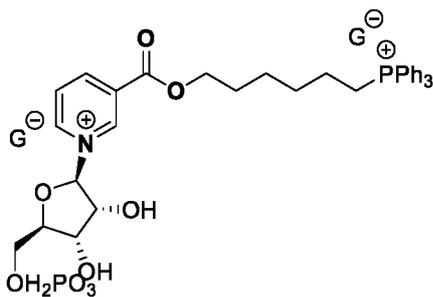
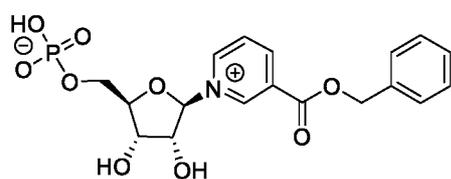
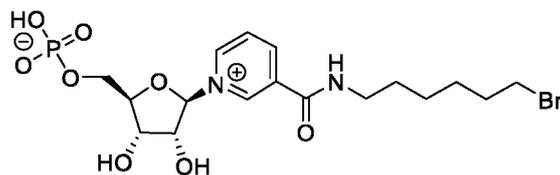
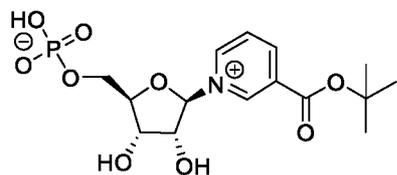
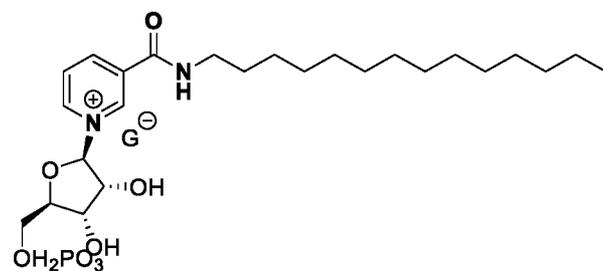
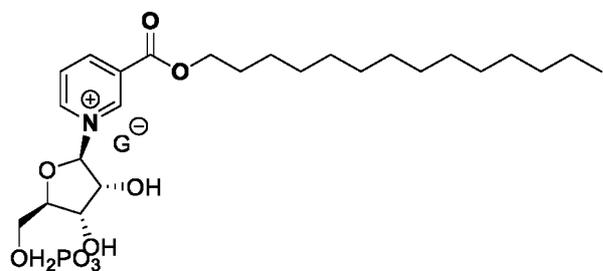
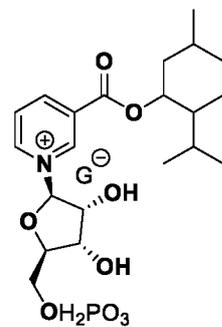
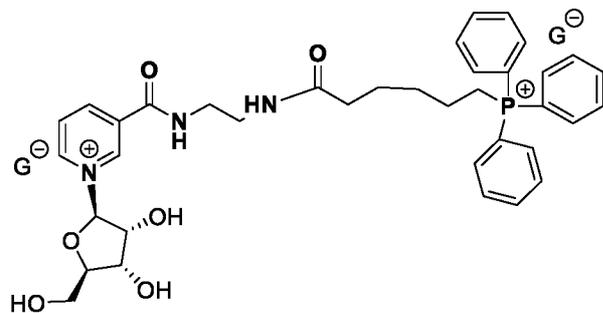
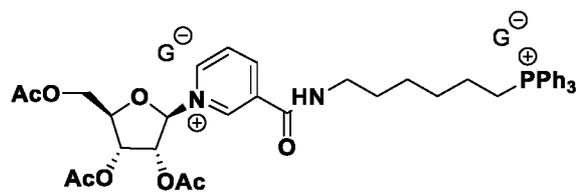
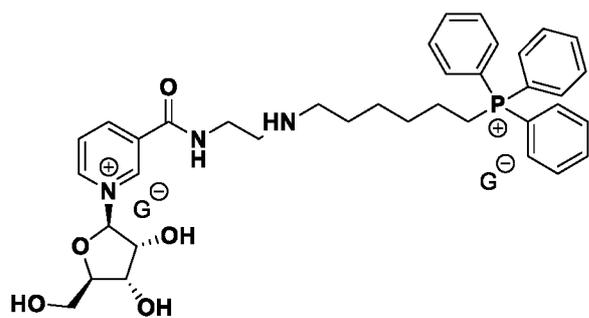
5



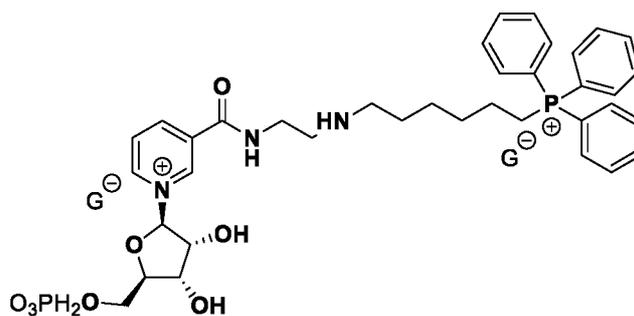
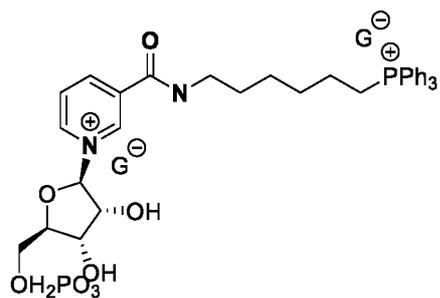


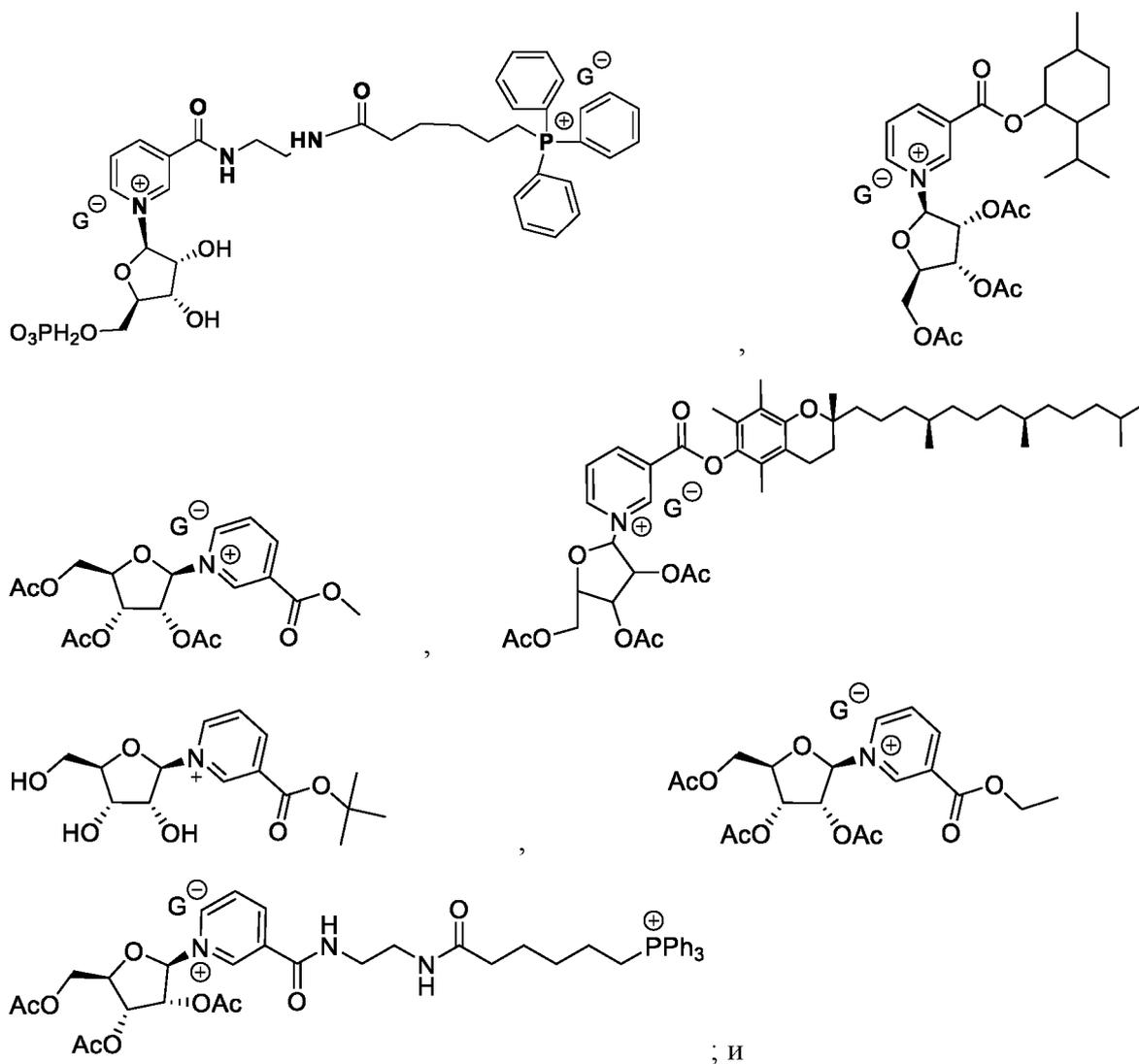
5





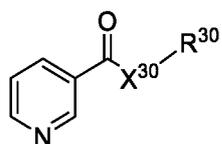
5





5 где G представляет собой фармацевтически приемлемый анион.

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру, представленную формулой VIb:



VIb,

10 где,

R^{30} представляет собой алкил, арил, гетероарил или циклоалкил;

X^{30} представляет собой O, $N(R^{34})$ или S; и

R^{34} представляет собой H или алкил.

В определенных вариантах осуществления X^{30} представляет собой NH. В определенных

15 вариантах осуществления X^{30} представляет собой O.

В определенных вариантах осуществления R^{30} представляет собой алкил. В определенных вариантах осуществления R^{30} представляет собой циклоалкил. В определенных вариантах

осуществления R^{30} представляет собой арил. В определенных вариантах осуществления R^{30} представляет собой гетероарил.

В определенных вариантах осуществления R^{30} замещен триарилфосфонием (*например*, $P^+(Ph)_3$). В определенных вариантах осуществления R^{30} замещен алкилом. В определенных

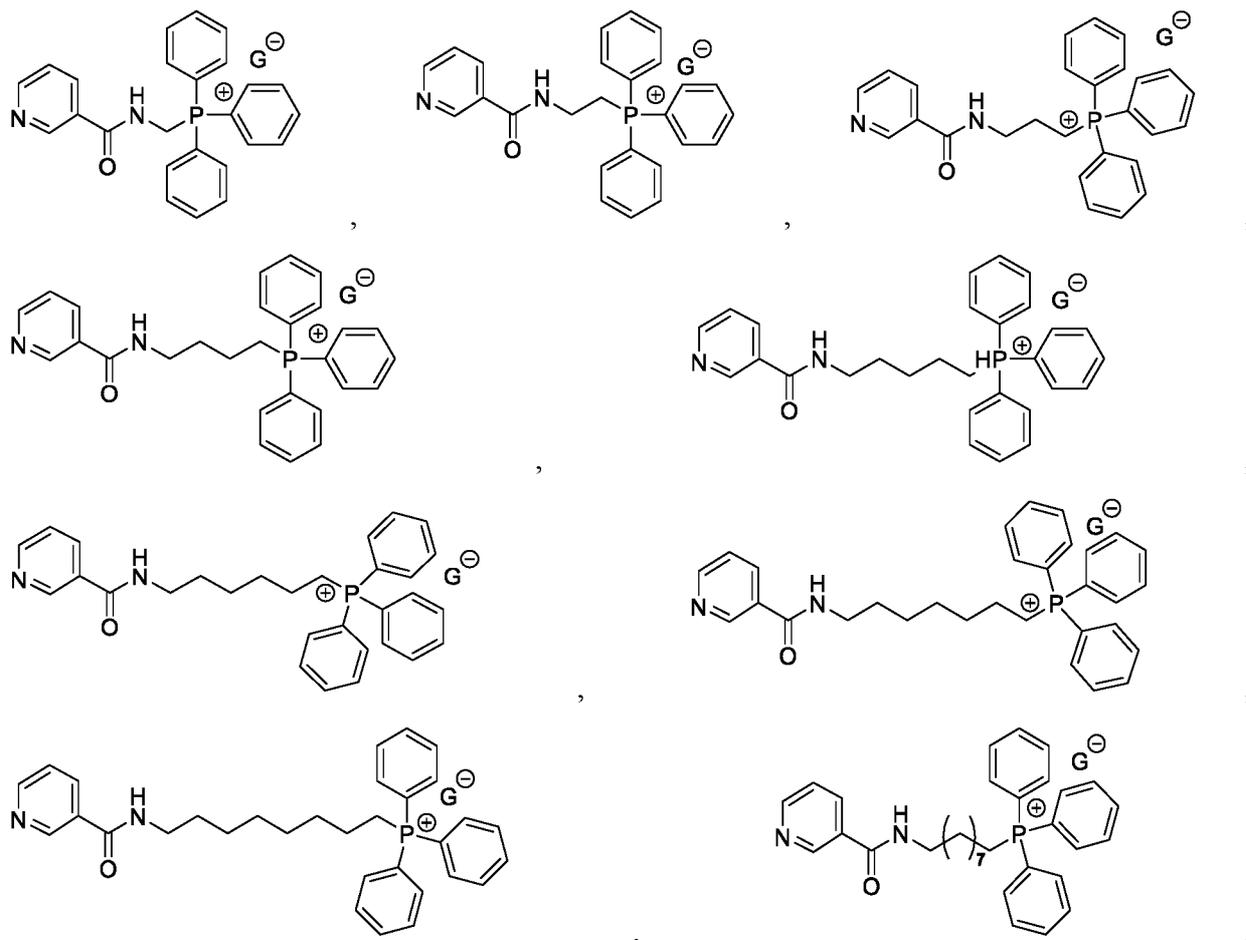
5 вариантах осуществления R^{30} замещен гидроксилком. В определенных вариантах осуществления R^{30} замещен амидо (*например*, алкиламидо, эфиралкиламидо, алкиларилалкиламидо, ариламиноаралкиламидо, ретиониламидо или

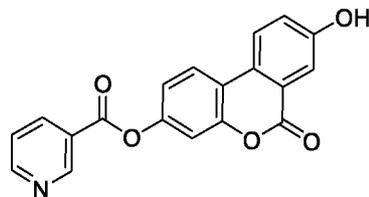
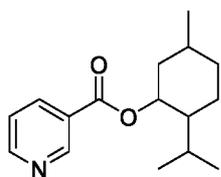
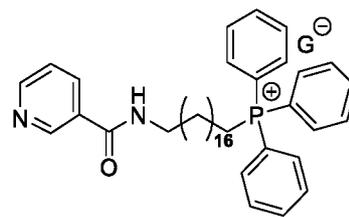
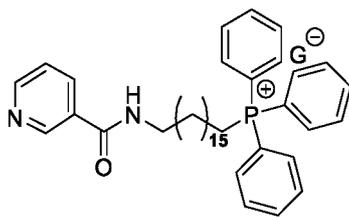
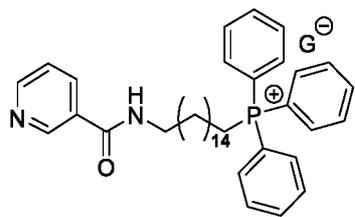
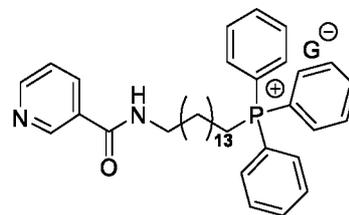
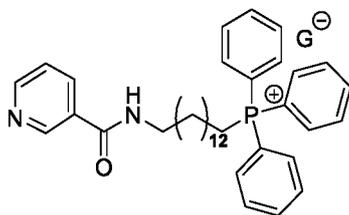
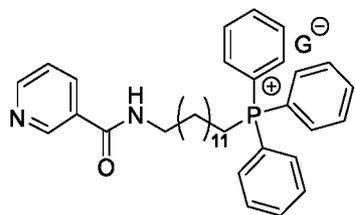
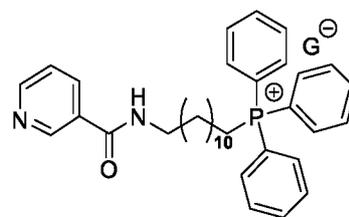
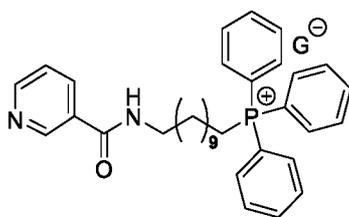
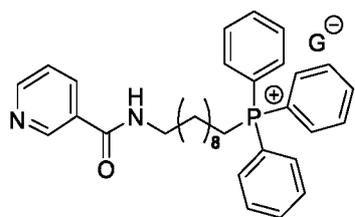
триарилфосфонийалкиламидо). В определенных вариантах осуществления R^{30} замещен

10 амино (*например*, триарилфосфонийалкиамино). В определенных вариантах осуществления R^{30} замещен алкокси (*например*, триарилфосфонийалкокси). В определенных вариантах осуществления R^{30} замещен алкенилом (*например*, арилвинилом).

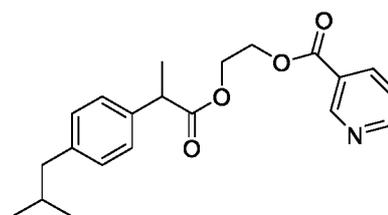
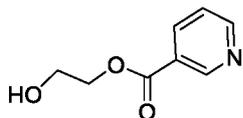
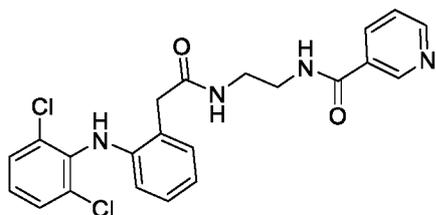
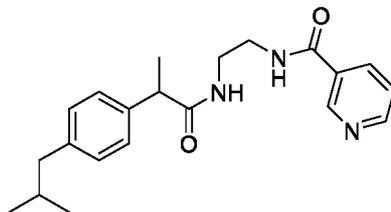
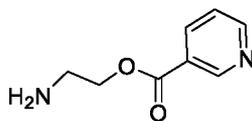
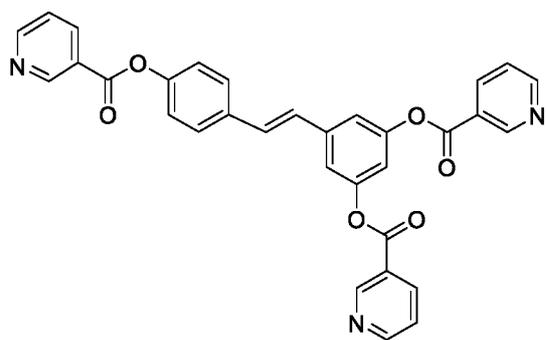
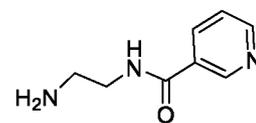
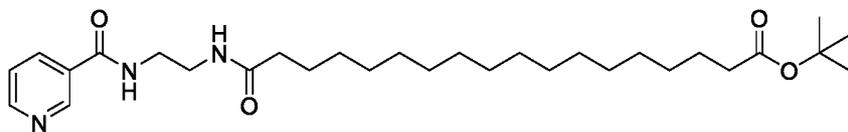
В определенных вариантах осуществления R^{30} замещен эфиром (*например*, алкиларилэфиром, ариламиноаралкилэфиром, ретионилэфиром или триарилфосфонийалкилэфиром).

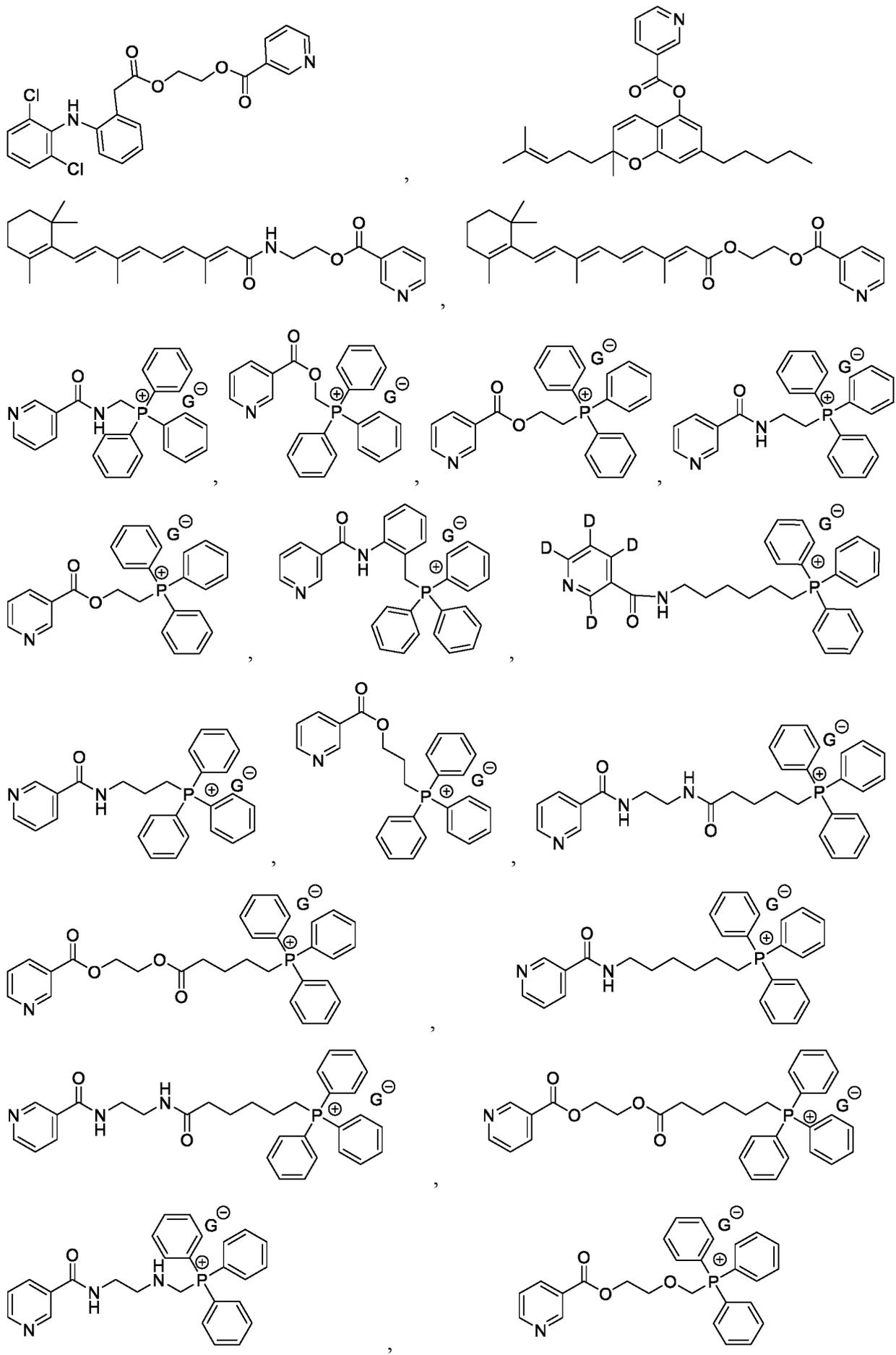
15 В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:



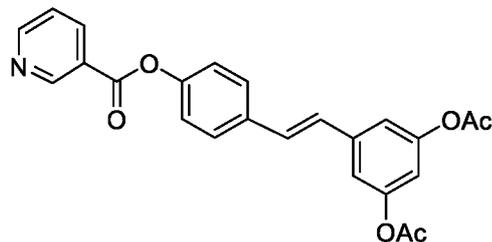
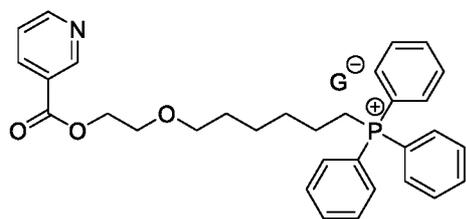
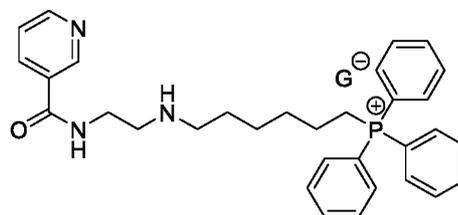
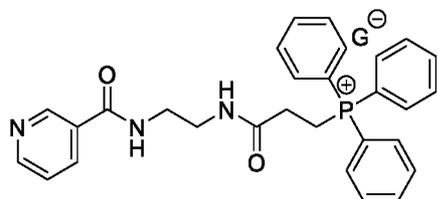
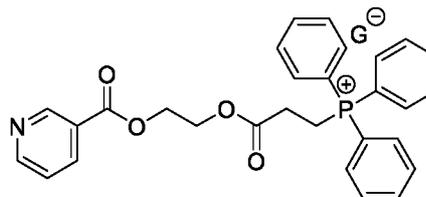
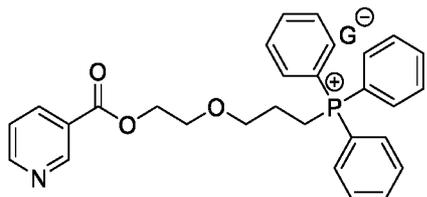
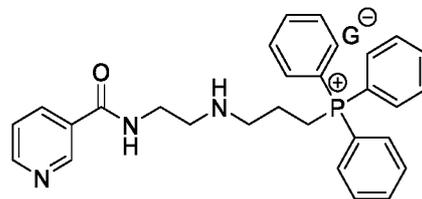
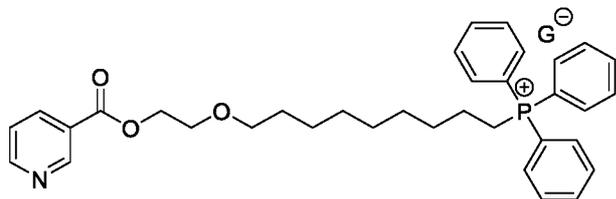
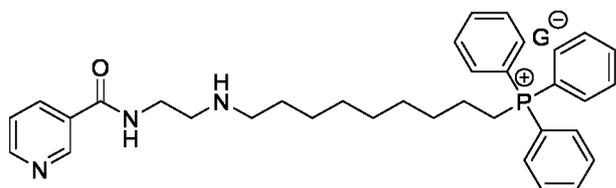


5

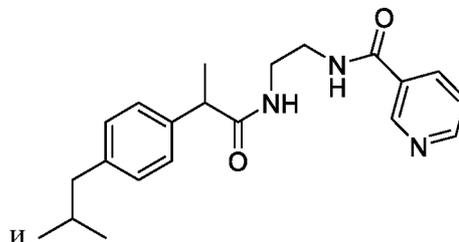
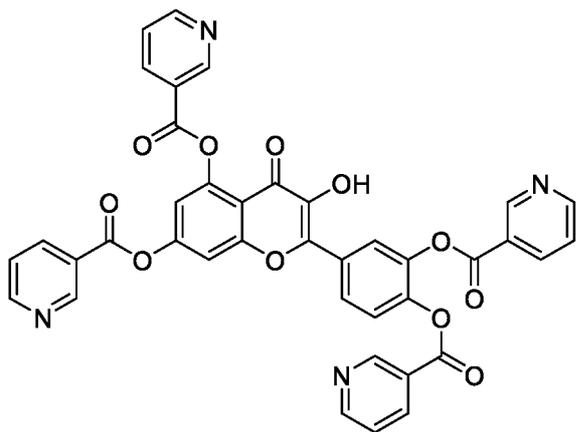




5



5

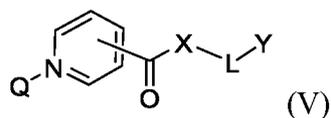


; и

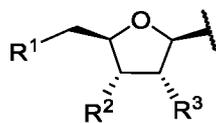
где G представляет собой фармацевтически приемлемый анион.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к соединению никотината/никотинамирибозида или его производному по формуле (V) или соли, гидрату или сольвату:

10



где:



Q отсутствует, представляет собой или -H;

R¹ представляет собой HPO₄, H₂PO₄, -OH или -OC(O)R⁴;

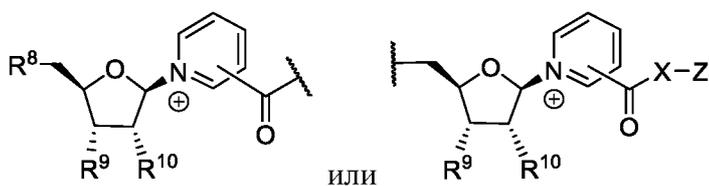
5 R² и R³ независимо представляют собой -OH, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NHR⁴ или галоген;

R⁴ представляет собой -H, C₁₋₂₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, где C₁₋₁₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из -OH, галогена, -алкила, -O-алкила, -N-алкила, -алкенила, -алкинила, -O-арила, -O-гетероарила, -N-арила, -N-гетероарила, -арила, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -O-C(O)R^a, -NHC(O)R^a, -NR^aC(O)R^a, -NO₂, -CN и -SO₂R^a, где каждый R^a независимо представляет собой Ar, C₁₋₆ алкил или CH₂Ar; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

X представляет собой O, NH, NR⁷ или S;

15 L представляет собой связь, C₁₋₂₀ алкил, арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил, алкокси, -R¹¹-S-S-R¹¹-, где C₁₋₂₀ алкил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из боковой цепи аминокислоты, -OH, галогена, -алкила, -O-алкила, -N-алкила, -алкенила, -алкинила, -O-арила, -O-гетероарила, -N-арила, -N-гетероарила, -арила, -C(O)R^b, -CO₂R^b, -O-C(O)R^b, -NHC(O)R^b, -NR^bC(O)R^b, -NO₂, -CN и -SO₂R^b, и арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил и алкокси необязательно замещены
20 одной или несколькими группами, выбранными из -OH, галогена, -алкила, -O-алкила, -N-алкила, -алкенила, -алкинила, -O-арила, -O-гетероарила, -N-арила, -N-гетероарила, -арила, -C(O)R^b, -CO₂R^b, -O-C(O)R^b, -NHC(O)R^b, -NR^bC(O)R^b, -NO₂, -CN и -SO₂R^b, где каждый R^b независимо представляет собой Ar, C₁₋₆ алкил или CH₂Ar; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

25 Y представляет собой -C(O)NH₂, -C(O)OH, -R⁵, -P(R⁷)₃, -NH₂, -NHR⁵, , -SH или -OH;



R⁵ представляет собой -C(O)R⁴,

R⁷ отдельно выбран в каждом случае из группы, состоящей из замещенного или

незамещенного C₁₋₆ алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного арила;

R⁸ представляет собой HPO₄, H₂PO₄, –OH или –OC(O)R⁴;

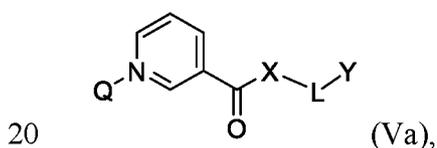
5 R⁹ и R¹⁰ независимо представляют собой –OH, –C(O)R⁴, –C(O)OR⁴, –C(O)NHR⁴ или галоген;

R¹¹ представляет собой C₁₋₁₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C₁₋₁₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из –OH, галогена, –алкила, –O–алкила, –N–алкила, –алкенила, –алкинила, –O–арила, –O–гетероарила, –N–арила, –N–гетероарила, –
10 арила, –C(O)R^a, –CO₂R^a, –O–C(O)R^a, –NHC(O)R^a, –NR^aC(O)R^a, –NO₂, –CN и –SO₂R^a, где каждый R^a независимо представляет собой Ar, C₁₋₆ алкил или CH₂Ar; и Ar представляет собой арил или гетероарил; и

Z представляет собой H или C₁₋₂₀ алкил; или Z и R¹ необязательно объединены в виде связи, с образованием макроцикла,

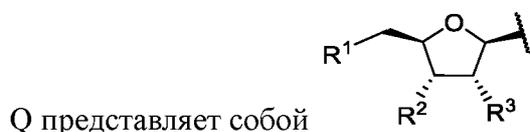
15 при условии, если X представляет собой O, NH или NR⁷, и L представляет собой C₁₋₂₀ алкил, арил, гетероарил или алкокси, то Y не представляет собой –C(O)NH₂, –C(O)OH, –R⁵, –NH₂, –NHR⁵, –SH или –OH.

В некоторых вариантах осуществления соединение или производное по формуле (V) представляет собой соединение по формуле (Va) или его соль, гидрат или сольват,



где Q, X, L и Y имеют значения, определенные для соединения по формуле (V).

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (V),



R¹ представляет собой H₂PO₄;

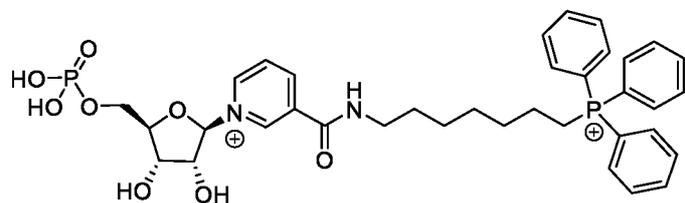
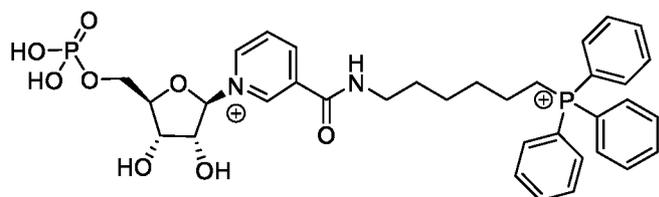
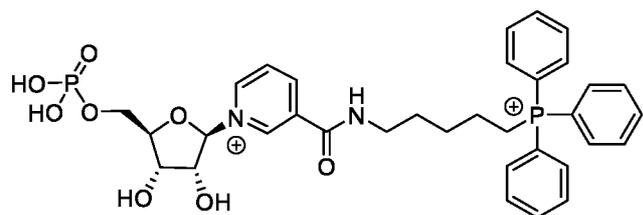
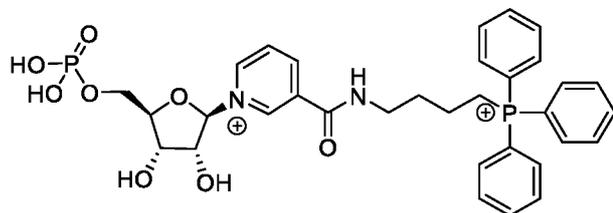
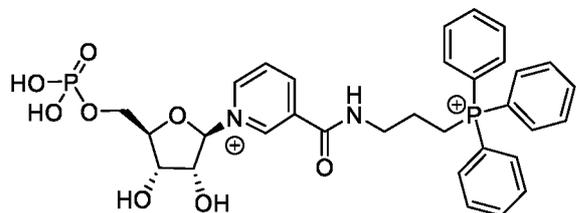
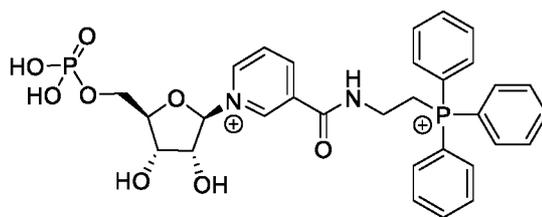
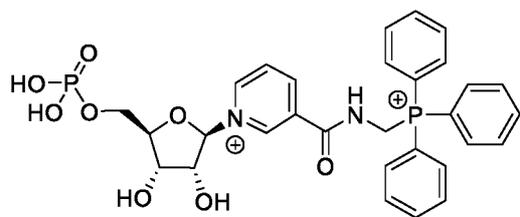
25 R² представляет собой –OH;

R³ представляет собой –OH;

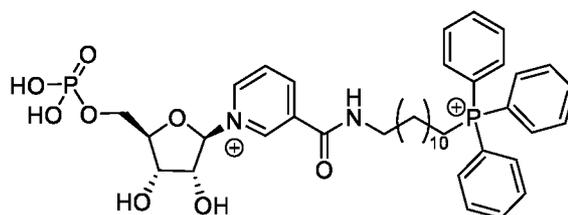
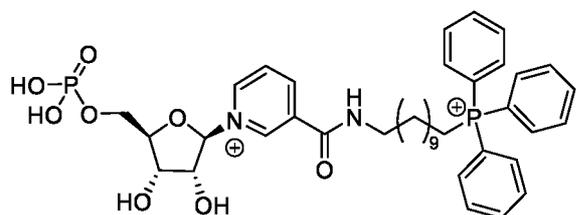
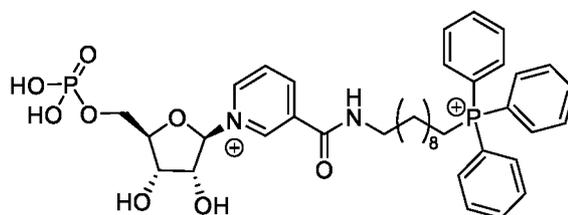
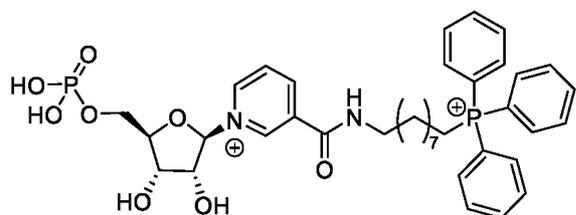
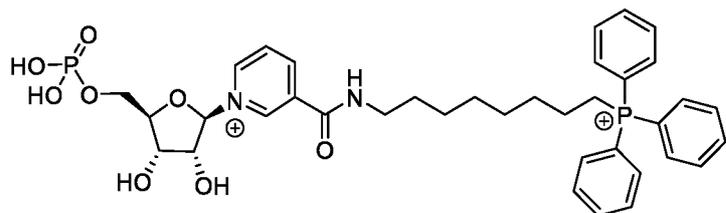
X представляет собой NH; и

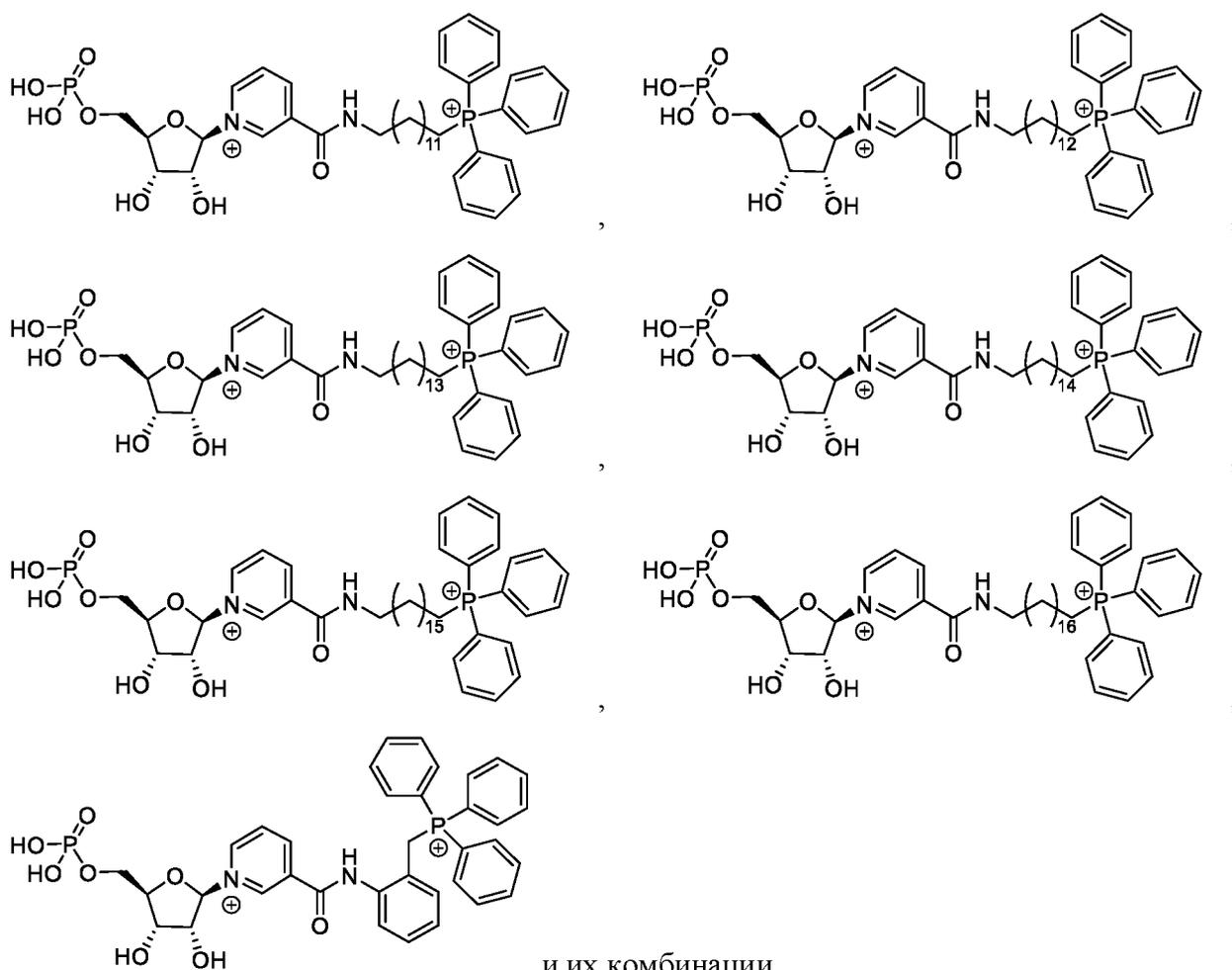
Y представляет собой –P(R⁷)₃.

Соединения этого варианта осуществления включают, помимо прочего,



5





5 В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (V),

Q отсутствует

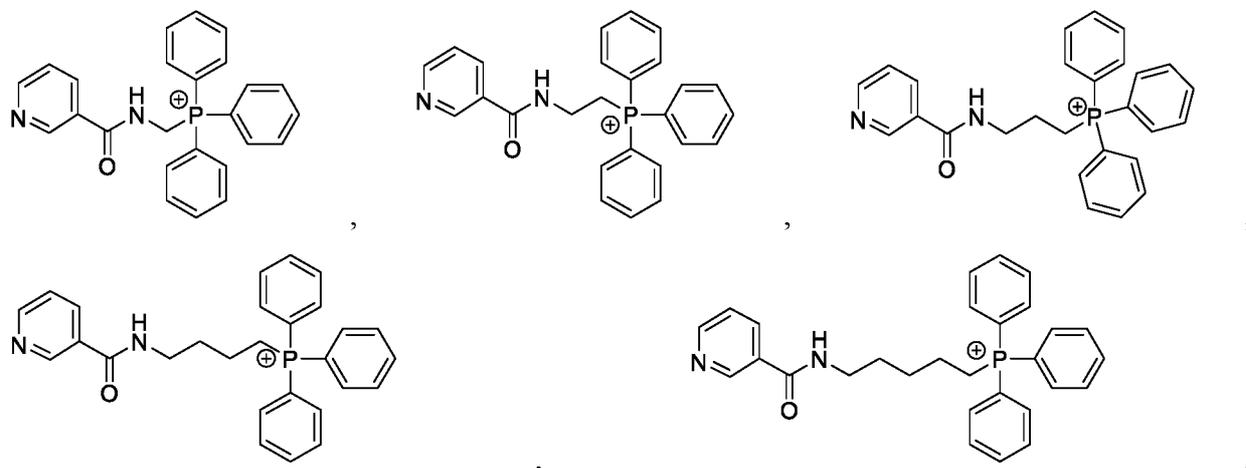
R^2 представляет собой $-OH$;

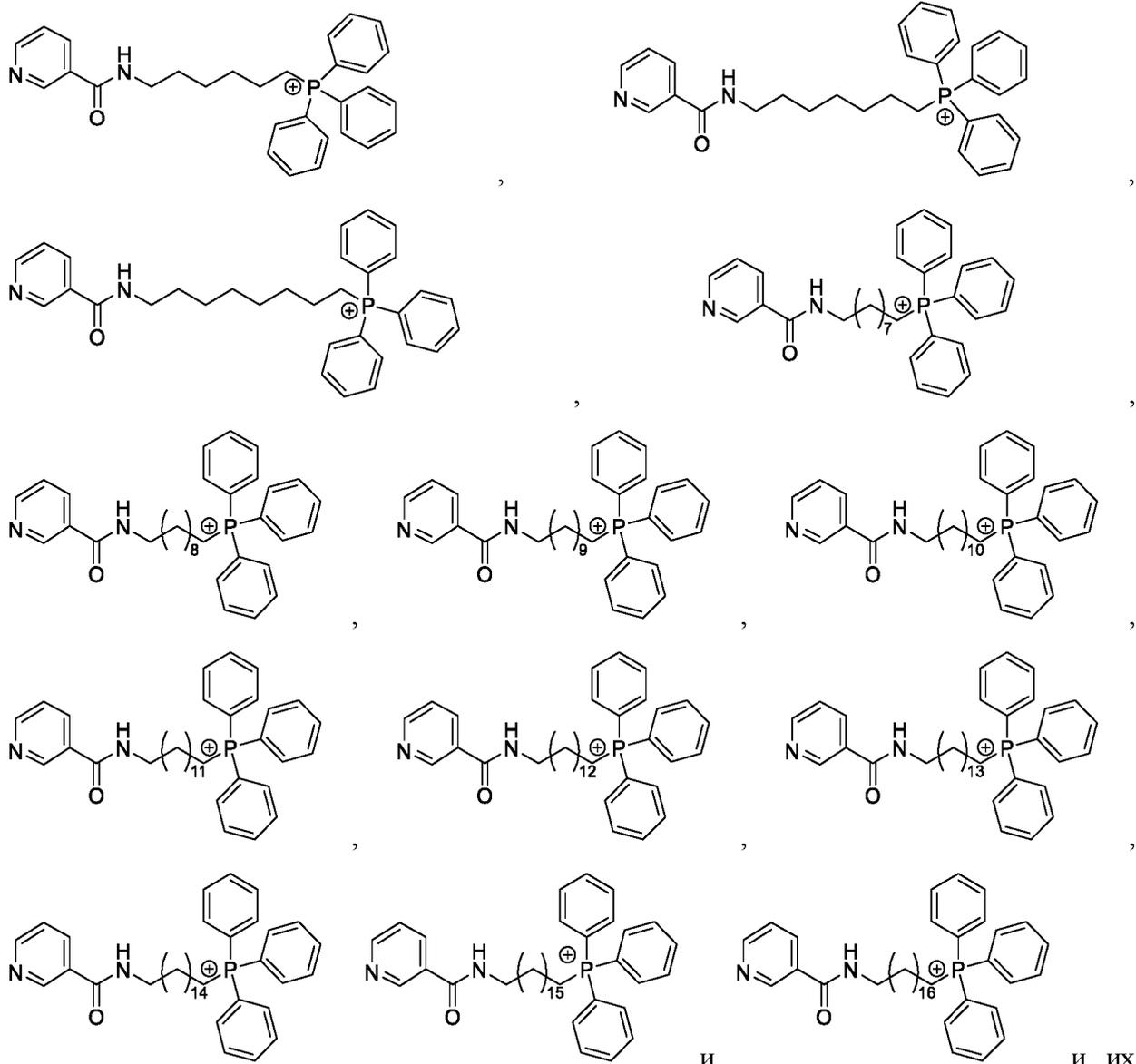
R^3 представляет собой $-OH$;

X представляет собой NH ; и

10 Y представляет собой $-P(R^7)_3$.

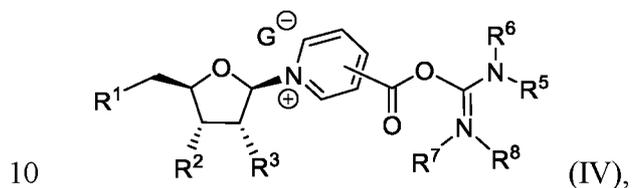
Соединения этого варианта осуществления включают, помимо прочего,





комбинации.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к соединению никотината/никотинамирибозида или его производному по формуле (IV) или соли, гидрату или сольвату:



где:

R^1 представляет собой HPO_4 , H_2PO_4 , $-OH$ или $-OC(O)R^4$;

R^2 и R^3 независимо представляют собой $-OH$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NHR^4$ или галоген;

R^4 представляет собой $-H$, C_{1-20} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил,

15 где C_{1-20} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены

одной или несколькими группами, выбранными из –ОН, галогена, –алкила, –О–алкила, –N–алкила, –алкенила, –алкинила, –О–арила, –О–гетероарила, –N–арила, –N–гетероарила, –арила, –C(O)R^a, –CO₂R^a, –O–C(O)R^a, –NHC(O)R^a, –NR^aC(O)R^a, –NO₂, –CN и –SO₂R^a, где каждый R^a независимо представляет собой Ar, C₁₋₆ алкил или CH₂Ar; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ независимо представляют собой неподеленную пару, H, C₁₋₁₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C₁₋₁₀ алкил и C₃₋₁₀ циклоалкил необязательно замещены –алкилом, –О–алкилом, –N(R⁹)₂; и

R⁹ представляет собой –H или C₁₋₁₀ алкил.

10 В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (IV),

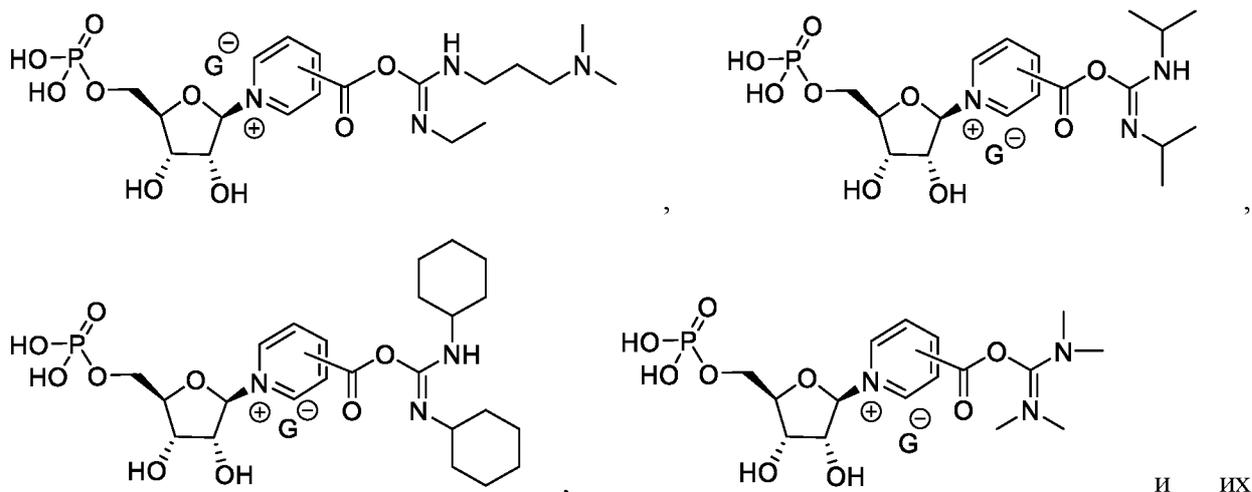
R¹ представляет собой H₂PO₄;

R² представляет собой –ОН;

R³ представляет собой –ОН; и

G представляет собой фармацевтически приемлемый анион.

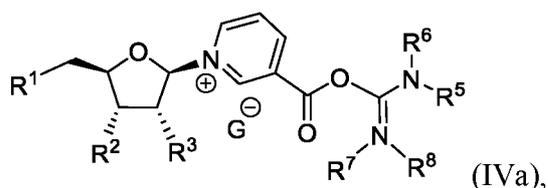
15 Соединения этого варианта осуществления включают, помимо прочего,



комбинации, где G представляет собой фармацевтически приемлемый анион.

В некоторых вариантах осуществления соединения или производное по формуле (IV)

20 представляет собой соединение по формуле (IVa) или его соль, гидрат или сольват,



где R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ определены в соединении по формуле (IV).

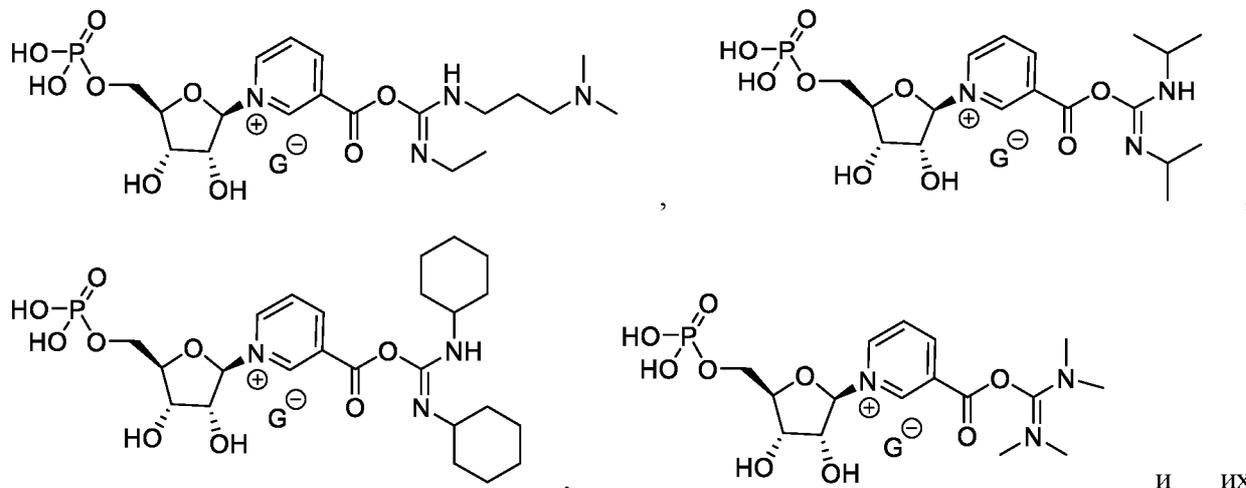
В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (IVa),

R¹ представляет собой H₂PO₄; R² представляет собой –ОН;

25 R³ представляет собой –ОН; и

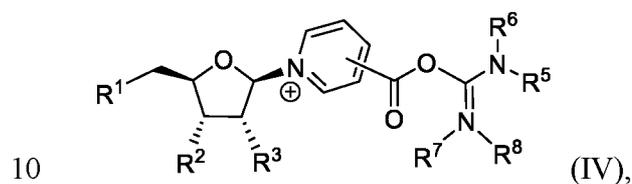
G представляет собой фармацевтически приемлемый анион.

Соединения этого варианта осуществления включают, помимо прочего,



5 комбинации, где G представляет собой фармацевтически приемлемый анион.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к соединению никотината/никотинамирибозида или его производному по формуле (IV) или соли, гидрату или сольвату:



где:

R¹ представляет собой HPO₄, H₂PO₄, -OH или -OC(O)R⁴;

R² и R³ независимо представляют собой -OH, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NHR⁴ или галоген;

15 R⁴ представляет собой -H, C₁₋₂₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C₁₋₂₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены

одной или несколькими группами, выбранными из -OH, галогена, -алкила, -O-алкила, -N-алкила, -алкенила, -алкинила, -O-арила, -O-гетероарила, -N-арила, -N-гетероарила, -арила, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -O-C(O)R^a, -NHC(O)R^a, -NR^aC(O)R^a, -NO₂, -CN и -SO₂R^a, где

20 каждый R^a независимо представляет собой Ar, C₁₋₆ алкил или CH₂Ar; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ независимо представляют собой неподеленную пару, H, C₁₋₁₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C₁₋₁₀ алкил и C₃₋₁₀ циклоалкил необязательно замещены -алкилом, -O-алкилом, -N(R⁹)₂; и

R⁹ представляет собой -H или C₁₋₁₀ алкил.

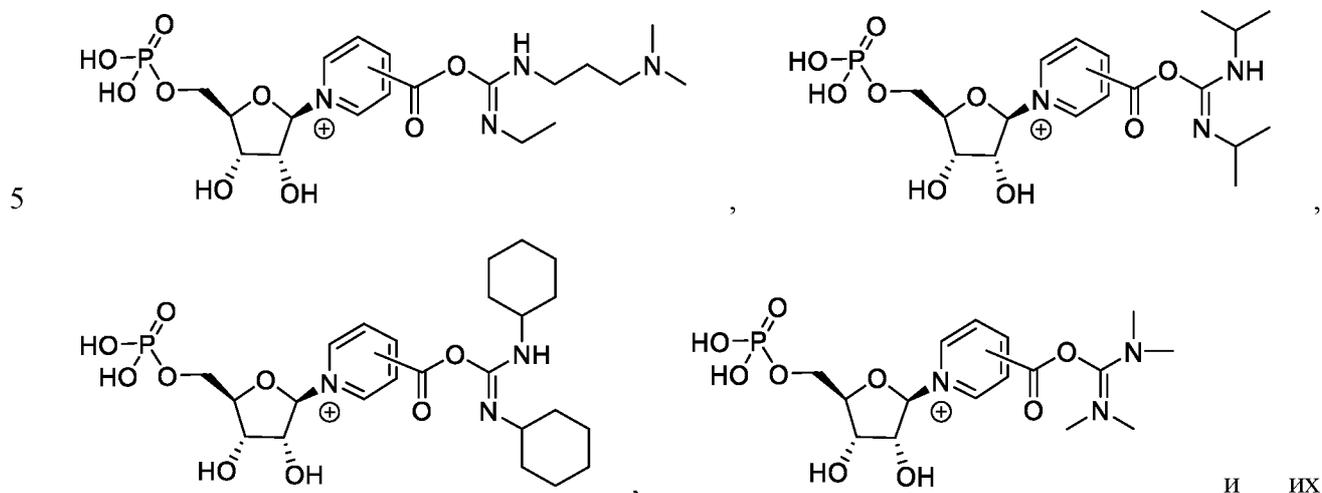
25 В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (IV),

R¹ представляет собой H₂PO₄;

R² представляет собой –OH; и

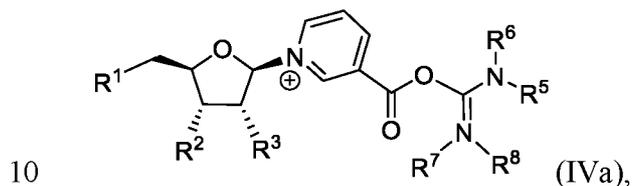
R³ представляет собой –OH.

Соединения этого варианта осуществления включают, помимо прочего,



комбинации.

В некоторых вариантах осуществления соединение или производное по формуле (IV) представляет собой соединение по формуле (IVa) или его соль, гидрат или сольват,



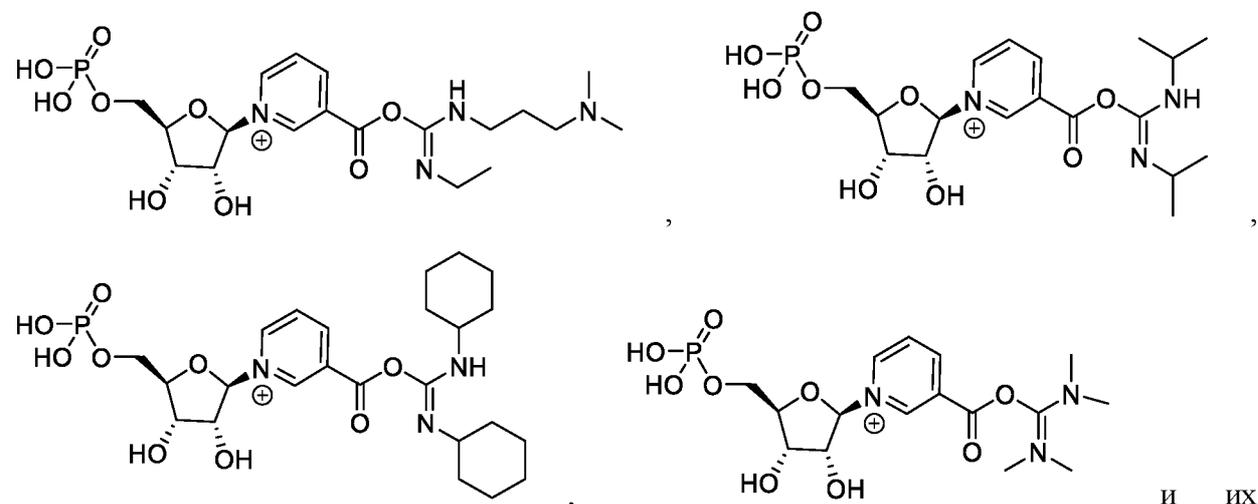
где R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ определены в соединении по формуле (IV).

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (IVa),

R¹ представляет собой H₂PO₄; R² представляет собой –OH; и

R³ представляет собой –OH.

15 Соединения этого варианта осуществления включают, помимо прочего,



комбинации.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим раскрытое в данном документе соединение и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

5 В некоторых вариантах осуществления соединения или производные по формуле (V) и/или по формуле (Va) образуют композицию с носителем. Эти композиции могут быть полезны для фармацевтических и/или косметических применений. В некоторых вариантах осуществления носитель представляет собой фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления носитель представляет собой косметически
10 приемлемый носитель.

Данное описание также включает все подходящие изотопные варианты соединения по настоящему изобретению. Изотопный вариант соединения по изобретению определяется как вариант, в котором по меньшей мере один атом заменен атомом, имеющим тот же атомный номер, но атомную массу, отличную от атомной массы, обычно или
15 преимущественно встречающейся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединение по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и йода, такие как ^2H (дейтерий), ^3H (третий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I и ^{131}I соответственно. Соответственно, следует понимать, что перечисление
20 слов «водород» или «Н» включает ^1H (протий), ^2H (дейтерий) и ^3H (третий), если не указано иное. Определенные изотопные варианты соединения по изобретению, например, те, в которые включен один или несколько радиоактивных изотопов, таких как ^3H или ^{14}C , полезны в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Тритированные изотопы и изотопы углерода-14, т.е. ^{14}C , особенно предпочтительны из-за
25 простоты их получения и возможности обнаружения. Кроме того, замена изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличением периода полувыведения *in vivo* или снижением требований к дозировке, и, следовательно, в некоторых обстоятельствах может быть предпочтительнее. Такие варианты также могут
30 иметь выгодные оптические свойства, возникающие, например, из-за изменений мод колебаний из-за более тяжелого изотопа. Изотопные варианты соединения по изобретению обычно можно получить обычными способами, известными специалисту в данной области техники, например, с помощью иллюстративных способов или с помощью препаратов, описанных в примерах ниже, с использованием соответствующих изотопных вариантов
35 подходящих реагентов.

Способы лечения с использованием соединений по формуле (VI)

- В одном аспекте настоящее изобретение предлагает способы лечения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтического количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления
- 5 заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из болезни Паркинсона; болезни Альцгеймера; рассеянного склероза; бокового амиотропного склероза; мышечной дистрофии; СПИДа; молниеносного гепатита; болезни Крейтцфельда-Якоба; пигментного ретинита; мозжечковой дегенерации; миелодисплазии; апластической анемии;
- 10 ишемических заболеваний; инфаркта миокарда; инсульта; заболеваний печени; алкогольного гепатита; гепатита В; гепатита С; остеоартрита; атеросклероза; алопеции; повреждения кожи из-за УФ-излучения; плоского лишая; атрофии кожи; катаракты; отторжения трансплантата и гибели клеток, вызванной хирургическим вмешательством, лекарственной терапией, химическим воздействием или радиационным воздействием.
- 15 В одном аспекте настоящее изобретение предлагает способы лечения поражения кожи у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтического количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления кожное заболевание выбрано из группы,
- 20 состоящей из контактного дерматита, раздражающего контактного дерматита, аллергического контактного дерматита, атопического дерматита, актинического кератоза, нарушений ороговения, экземы, заболеваний буллезного эпидермолиза, эксфолиативного дерматита, себорейного дерматита, многоформной эритемы, узловатой эритемы, повреждений, вызванных солнцем или другими источниками света, дискоидной красной волчанки, дерматомиозита, псориаза, рака кожи и последствий естественного старения.
- 25 В одном аспекте настоящее изобретение предлагает способы лечения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтического количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.
- Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, можно использовать в
- 30 способе повышения уровня NAD⁺ в клетке. Этот способ включает приведение клетки в контакт с соединением, описанным в настоящем документе, в условиях, эффективных для повышения уровня NAD⁺ в клетке.
- В некоторых вариантах осуществления клетка может представлять собой клетку кожи. Клетки кожи можно вводить в контакт с фармацевтической или косметической
- 35 композицией, содержащей соединение, раскрытое в настоящем документе.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения кожного заболевания или поражения кожи, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества композиции, раскрытой в настоящем документе. Поражение кожи или заболевание кожи может представлять собой нарушение или

5 заболевание, связанное или вызванное воспалением, солнечным повреждением или естественным старением. Например, композицию можно использовать для лечения контактного дерматита (включая раздражающий контактный дерматит и аллергический контактный дерматит), атопического дерматита (также известного как аллергическая экзема), актинического кератоза, кератоза (включая экзему), буллезных заболеваний,

10 вызванных эпидермолизом (включая пузырчатку), эксфолиативного дерматита, себорейного дерматита, эритемы (в том числе полиморфной и узловатой эритемы), повреждений, вызванных солнцем или другими источниками света. Композиции можно использовать для предотвращения или лечения последствий дискоидной красной волчанки, дерматомиозита, псориаза, рака кожи и естественного старения. В другом варианте

15 осуществления композиции, описанные в настоящем документе, можно использовать для лечения ран и/или ожогов (например, для ускорения заживления), включая термические ожоги, химические ожоги или электрические ожоги. Составы можно наносить на кожу или слизистую оболочку в рамках эффективного режима дозирования для получения желаемого

20 результата. Композиции можно применять в виде мазей, лосьонов, кремов, микроэмульсий, гелей или растворов.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу увеличения межклеточного NAD⁺ у субъекта, включающему введение субъекту соединения, раскрытого в настоящем документе, в количестве, эффективном для увеличения межклеточного NAD⁺ у субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком.

25 Композиции по настоящему изобретению также можно использовать в качестве профилактического средства, например, как химиопрофилактическую композицию. При использовании в химиопрофилактике чувствительную кожу обрабатывают до появления видимой патологии у некоторых людей. Например, соединения, описанные в данном документе, можно вводить субъектам, которые недавно получили или могут получить дозу

30 облучения. Доза облучения может быть получена в рамках профессиональной или медицинской процедуры, например, работа на атомной электростанции, полет на самолете, рентген, компьютерная томография или введение радиоактивного красителя в медицинских целях, при этом средство можно вводить в качестве профилактической меры. Радиационное облучение может быть получено непреднамеренно, например, в результате промышленной

35 аварии, террористического акта или военного действия с участием радиоактивных

материалов. В таком случае средство можно вводить как можно скорее после воздействия для ингибирования апоптоза и последующего развития острого лучевого синдрома. Соединения, описанные в настоящем документе, также могут быть использованы для защиты нераковых клеток от воздействия химиотерапии, например, для защиты нейронов в случае предотвращения нейропатий, гематоксичности, почечной токсичности и желудочно-кишечной токсичности вследствие химиотерапии.

Введение соединений, описанных в настоящем документе, может сопровождаться измерением какого-либо показателя у субъекта, такого как измерение уровня NAD⁺, NADH или никотинамида. Клетка может быть получена от субъекта после введения субъекту соединения, описанного в настоящем документе, например, путем биопсии, и показатель определяется в биопсии. Альтернативно можно отслеживать биомаркеры, такие как биомаркеры плазмы крови. Клетка может представлять собой любую клетку субъекта, но в случаях, когда агент вводится локально, предпочтительно, чтобы клетка представляла собой клетку, расположенную вблизи места введения.

Другие показатели, которые можно отслеживать, включают в себя симптомы старения, вес, массу тела, уровни глюкозы и сахара в крови, уровни липидов в крови и любой другой показатель, который можно измерить для мониторинга заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, связанного с гибелью клеток, или защиты клеток от гибели клеток, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, описанной в настоящем документе. Например, соединения по настоящему изобретению можно вводить субъекту для лечения хронического заболевания. Типичные заболевания включают заболевания, связанные с гибелью нейронов, дисфункцией нейронов или гибелью или дисфункцией мышечных клеток, такие как болезнь Паркинсона; болезнь Альцгеймера; рассеянный склероз; боковой амиотрофный склероз; мышечная дистрофия; СПИД; молниеносный гепатит; болезнь Крейтцфельда-Якоба; пигментный ретинит; мозжечковая дегенерация; миелодисплазия; апластическая анемия; ишемические заболевания; инфаркт миокарда; инсульт; заболевания печени; алкогольный гепатит; гепатит В; гепатит С; остеоартрит; атеросклероз; алопеция; повреждение кожи из-за УФ-излучения; плоский лишай; атрофия кожи; катаракта; отторжение трансплантата; и гибель клеток, вызванная хирургическим вмешательством, лекарственной терапией, химическим воздействием или радиационным воздействием.

В другом варианте осуществления описанные в данном документе композиции используются для снижения скорости старения субъекта. Соединения, описанные в

настоящем документе, могут быть доставлены в ткань или орган субъекта, например, путем инъекции, для продления продолжительности жизни клеток или защиты клеток от определенных стрессов, для предотвращения или лечения заболеваний старения, самого процесса старения, заболеваний или поражений, связанных с гибелью клеток, инфекцией и токсичными агентами. Например, агент может приниматься субъектами в виде пищевой добавки. Описанные в данном документе соединения могут быть компонентом поливитаминного комплекса. В некоторых вариантах осуществления кожу можно защитить от старения (например, появления морщин, потери эластичности и т. д.) путем обработки кожи или эпителиальных клеток соединением, описанным в настоящем документе.

5

10

15

Содержание всех фигур и всех ссылок, последовательностей Genbank, журнальных публикаций, патентов и опубликованных патентных заявок, цитируемых в данной заявке, прямо включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Кроме того, если определение или использование термина в ссылке, которая включена в данный документ посредством ссылки, несовместимо или противоречит определению этого термина, представленному в настоящем документе, применяется определение этого термина, представленное в настоящем документе, и определение этого термина в ссылке не применяется.

Следующие примеры являются просто иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения каким-либо образом, поскольку многие варианты и эквиваленты станут очевидными для специалистов в данной области техники после прочтения настоящего описания.

20

Способы получения соединений по формуле (VI)

В данном документе предложен способ получения соединений и производных на основе никотината/никотинамидрибозида. Рибозилированный никотинамид обладает относительно лабильной гликозидной связью, что затрудняет его синтез и манипуляции с ним (Makarov and Migaud, *Beilstein J. Org. Chem.* 15:401–430 (2019), которая включена в настоящий документ в качестве ссылки во всей своей полноте). Многие существующие реакции сочетания могут расщеплять эту лабильную гликозидную связь, приводя к образованию никотиновой кислоты и рибонуклеотида. Более того, протоколы сочетания, известные в данной области техники, могут также приводить к межмолекулярной полимеризации через карбоксильную группу NaMN с доступной OH другой молекулы NaMN. Предыдущие способы образования соединений на основе никотинамидрибозида обычно основывались на реакции между никотинамидом и перацелированной (гало)-D-рибофуранозой, приводящей к образованию ацилированного промежуточного продукта, который затем превращался в никотинамидрибозид. *Id.*

25

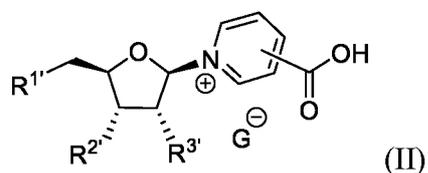
30

35

Способ по настоящему изобретению позволяет образовывать соединения и производные на основе никотината/никотинамидрибозида, начиная с NaMN и NaR, без расщепления гликозидной связи. Было обнаружено, что при активации карбоновой кислоты на NaMN в присутствии нуклеофила, содержащего фрагменты, образующие сложные эфиры и/или амиды, образуются новые низкомолекулярные варианты NaR и NaMN. Удивительно, но химические реакции, отличные от пути, такие как самодимеризация, полимеризация и распад, не наблюдались. В отличие от предыдущих способов образования соединений и производных никотината/никотинамидрибозида, защитные группы (например, ацетильные группы) не являются необходимыми для предотвращения полимеризации молекулы NaMN, что позволяет сократить общее количество стадий синтеза для получения продукта. Способ по настоящему изобретению обеспечивает выходы в диапазоне от 30 до 80%. Этот способ является эффективным способом разнообразия NaMN и NaR на поздней стадии, получаемых в результате полного синтеза посредством ферментации. Способ по настоящему изобретению позволяет образовывать новые предшественники NAD.

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает способы получения соединения, имеющего структуру, представленную формулой (VI), включающие:

обеспечение соединения никотината/никотинамирибозида или производного по формуле (II) или его соли, гидрата или сольвата



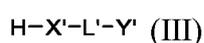
где:

$R^{1'}$ представляет собой HPO_4 , H_2PO_4 , $-OH$ или $-OC(O)R^{4'}$;

$R^{2'}$ и $R^{3'}$ независимо представляют собой $-OH$, $-C(O)R^{4'}$, $-C(O)OR^{4'}$, $-C(O)NHR^{4'}$ или галоген; и

$R^{4'}$ представляет собой $-H$, C_{1-20} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-алкила$, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-гетероарила$, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-O-C(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^a$, где каждый R^a независимо представляет собой Ar , C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил; и

приведение соединения или производного по формуле (II) или его соли, гидрата или сольвата в контакт со связывающим агентом и соединением по формуле (III),



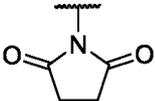
где:

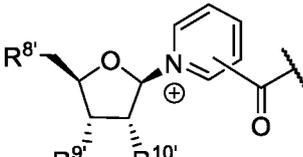
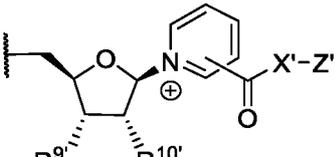
X⁷ представляет собой O, NH, NR⁷ или S;

L⁷ представляет собой связь, C₁₋₂₀ алкил, арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил, алкокси, -R^{11'}-S-S-R^{11'}-, где C₁₋₂₀ алкил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из боковой цепи аминокислоты, -OH, галогена, -алкила, -O-алкила, -N-алкила, -алкенила, -алкинила, -O-арила, -O-гетероарила, -N-арила, -N-гетероарила, -арила, -C(O)R^b, -CO₂R^b, -O-C(O)R^b, -NHC(O)R^b, -NR^bC(O)R^b, -NO₂, -CN и -SO₂R^b, и арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил и алкокси необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из -OH, галогена, -алкила, -O-алкила, -N-алкила, -алкенила, -алкинила, -O-арила, -O-гетероарила, -N-арила, -N-гетероарила, -арила, -C(O)R^b, -CO₂R^b, -O-C(O)R^b, -NHC(O)R^b, -NR^bC(O)R^b, -NO₂, -CN и -SO₂R^b, где каждый R^b независимо представляет собой Ar, C₁₋₆ алкил или CH₂Ar; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

R^{4''} представляет собой C₁₋₂₀ алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из -OH, галогена, -алкила, -O-алкила, -N-алкила, -алкенила, -алкинила, -O-арила, -O-гетероарила, -N-арила, -N-гетероарила, -арила, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -O-C(O)R^a, -NHC(O)R^a, -NR^aC(O)R^a, -NO₂, -CN и -SO₂R^a, где каждый R^a независимо представляет собой Ar, C₁₋₆ алкил или CH₂Ar; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

Y⁷ представляет собой C₁₋₂₀ алкил; перфторалкил, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -R^{5'}, -C(R^{6'})₃, -

20 P(R^{7'})₃, -NH₂, -NHR^{5'}, , -SH, -OH;

R^{5'} представляет собой -C(O)R^{4''},  или  ;

R^{6'} отдельно выбран в каждом случае из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, арила, -H, -галогена, -OH и -NH₂;

R^{7'} отдельно выбран в каждом случае из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₁₋₆алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного арила;

R^{8'} представляет собой HPO₄, H₂PO₄, -OH или -OC(O)R^{4''};

30 R^{9'} и R^{10'} независимо представляют собой -OH, -C(O)R^{4''}, -C(O)OR^{4''}, -C(O)NHR^{4''} или галоген;

R^{11'} представляет собой C₁₋₁₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил,

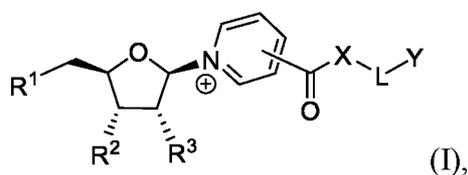
где C₁₋₁₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из –ОН, галогена, –алкила, –О–алкила, –N–алкила, –алкенила, –алкинила, –О-арила, –О-гетероарила, –N-арила, –N-гетероарила, –арила, –C(O)R^a, –CO₂R^a, –O-C(O)R^a, –NHC(O)R^a, –NR^aC(O)R^a, –NO₂, –CN и –SO₂R^a, где

5 каждый R^a независимо представляет собой Ar, C₁₋₆ алкил или CH₂Ar; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

Z' представляет собой H или C₁₋₂₀ алкил; и

G представляет собой анион.

10 Один аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения никотината/никотинамирибозида или его производному по формуле (I) или соли, гидрату или сольвату:



где:

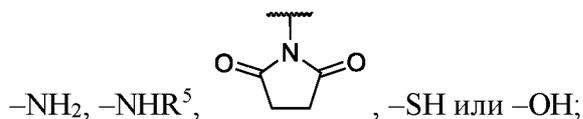
15 R¹ представляет собой HPO₄, H₂PO₄, –ОН или –OC(O)R⁴;
R² и R³ независимо представляют собой –ОН, –C(O)R⁴, –C(O)OR⁴, –C(O)NHR⁴ или галоген;
R⁴ представляет собой –H, C₁₋₂₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил,
где C₁₋₂₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены
одной или несколькими группами, выбранными из –ОН, галогена, –алкила, –О–алкила, –N–
20 алкила, –алкенила, –алкинила, –О-арила, –О-гетероарила, –N-арила, –N-гетероарила, –
арила, –C(O)R^a, –CO₂R^a, –O-C(O)R^a, –NHC(O)R^a, –NR^aC(O)R^a, –NO₂, –CN и –SO₂R^a, где
каждый R^a независимо представляет собой Ar, C₁₋₆ алкил или CH₂Ar; и Ar представляет
собой арил или гетероарил;

X представляет собой O, NH, NR⁷ или S;

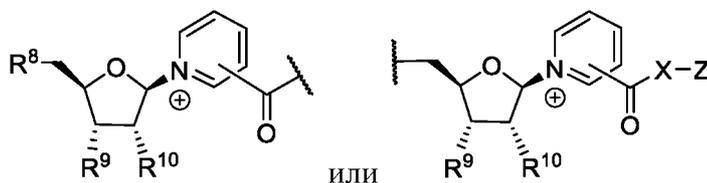
25 L представляет собой связь, C₁₋₂₀ алкил, арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил,
алкокси, –R¹¹-S-S-R¹¹–, где C₁₋₂₀ алкил необязательно замещен одной или несколькими
группами, выбранными из боковой цепи аминокислоты, –ОН, галогена, –алкила, –О–
алкила, –N–алкила, –алкенила, –алкинила, –О-арила, –О-гетероарила, –N-арила, –N-
гетероарила, –арила, –C(O)R^b, –CO₂R^b, –O-C(O)R^b, –NHC(O)R^b, –NR^bC(O)R^b, –NO₂, –CN и
30 –SO₂R^b, и арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил и алкокси необязательно замещены
одной или несколькими группами, выбранными из –ОН, галогена, –алкила, –О–алкила, –N–
алкила, –алкенила, –алкинила, –О-арила, –О-гетероарила, –N-арила, –N-гетероарила, –
арила, –C(O)R^b, –CO₂R^b, –O-C(O)R^b, –NHC(O)R^b, –NR^bC(O)R^b, –NO₂, –CN и –SO₂R^b, где

каждый R^b независимо представляет собой Ar, C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

Y представляет собой C_{1-20} алкил, перфторалкил, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-R^5$, $-C(R^6)_3$, $-P(R^7)_3$,



5 R^5 представляет собой $-C(O)R^4$,



R^6 отдельно выбран в каждом случае из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, арила, $-H$, $-галогена$, $-OH$ и $-NH_2$;

R^7 отдельно выбран в каждом случае из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного арила;

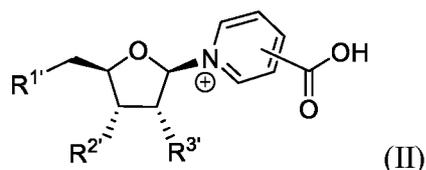
R^8 представляет собой HPO_4 , H_2PO_4 , $-OH$ или $-OC(O)R^4$;

R^9 и R^{10} независимо представляют собой $-H$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NHR^4$ или галоген;

15 R^{11} представляет собой C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-алкила$, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-гетероарила$, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-O-C(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^a$, где каждый R^a независимо представляет собой Ar, C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил; и

Z представляет собой H или C_{1-20} алкил; или Z и R^1 необязательно объединены в виде связи, с образованием макроцикла, включающий стадии:

25 обеспечение соединения никотината/никотинамирибозида или производного по формуле (II) или его соли, гидрата или сольвата



где:

$R^{1'}$ представляет собой HPO_4 , H_2PO_4 , $-OH$ или $-OC(O)R^{4'}$;

$R^{2'}$ и $R^{3'}$ независимо представляют собой $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{4'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{4'}$ или галоген; и

$R^{4'}$ представляет собой $-\text{H}$, C_{1-20} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из $-\text{OH}$, галогена, $-\text{алкила}$, $-\text{O}-$ алкила, $-\text{N}-$ алкила, $-\text{алкенила}$, $-\text{алкинила}$, $-\text{O}-$ арила, $-\text{O}-$ гетероарила, $-\text{N}-$ арила, $-\text{N}-$ гетероарила, $-\text{арила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ и $-\text{SO}_2\text{R}^a$, где каждый R^a независимо представляет собой Ar , C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

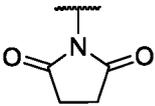
10 приведение соединения или производного по формуле (II) или его соли, гидрата или сольвата в контакт со связывающим агентом и соединением по формуле (III),
 $\text{H}-\text{X}'-\text{L}'-\text{Y}'$ (III)

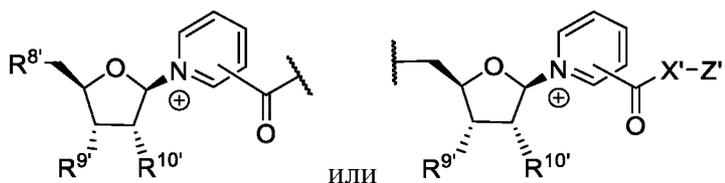
где:

X' представляет собой O , NH , $\text{NR}^{7'}$ или S ;

15 L' представляет собой связь, C_{1-20} алкил, арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил, алкокси, $-\text{R}^{11'}-\text{S}-\text{S}-\text{R}^{11'}$, где C_{1-20} алкил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из боковой цепи аминокислоты, $-\text{OH}$, галогена, $-\text{алкила}$, $-\text{O}-$ алкила, $-\text{N}-$ алкила, $-\text{алкенила}$, $-\text{алкинила}$, $-\text{O}-$ арила, $-\text{O}-$ гетероарила, $-\text{N}-$ арила, $-\text{N}-$ гетероарила, $-\text{арила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{CO}_2\text{R}^b$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ и $-\text{SO}_2\text{R}^b$, и арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил и алкокси необязательно замещены 20 одной или несколькими группами, выбранными из $-\text{OH}$, галогена, $-\text{алкила}$, $-\text{O}-$ алкила, $-\text{N}-$ алкила, $-\text{алкенила}$, $-\text{алкинила}$, $-\text{O}-$ арила, $-\text{O}-$ гетероарила, $-\text{N}-$ арила, $-\text{N}-$ гетероарила, $-\text{арила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{CO}_2\text{R}^b$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ и $-\text{SO}_2\text{R}^b$, где каждый R^b независимо представляет собой Ar , C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет 25 собой арил или гетероарил;

$\text{R}^{4''}$ представляет собой C_{1-20} алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из $-\text{OH}$, галогена, $-\text{алкила}$, $-\text{O}-$ алкила, $-\text{N}-$ алкила, $-\text{алкенила}$, $-\text{алкинила}$, $-\text{O}-$ арила, $-\text{O}-$ гетероарила, $-\text{N}-$ арила, $-\text{N}-$ гетероарила, $-\text{арила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ и $-\text{SO}_2\text{R}^a$, где каждый R^a независимо 30 представляет собой Ar , C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил;
 Y' представляет собой C_{1-20} алкил; перфторалкил, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{R}^{6'})_3$, $-\text{P}(\text{R}^{7'})_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{5'}$,

 , $-\text{SH}$, $-\text{OH}$;



$R^{5'}$ представляет собой $-C(O)R^{4''}$,

$R^{6'}$ отдельно выбран в каждом случае из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, арила, $-H$, $-$ галогена, $-OH$ и $-NH_2$;

$R^{7'}$ отдельно выбран в каждом случае из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного арила;

$R^{8'}$ представляет собой HPO_4 , H_2PO_4 , $-OH$ или $-OC(O)R^{4''}$;

$R^{9'}$ и $R^{10'}$ независимо представляют собой $-OH$, $-C(O)R^{4''}$, $-C(O)OR^{4''}$, $-C(O)NHR^{4''}$ или галоген;

$R^{11'}$ представляет собой C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из $-OH$, галогена, $-$ алкила, $-O-$ алкила, $-N-$ алкила, $-$ алкенила, $-$ алкинила, $-O-$ арила, $-O-$ гетероарила, $-N-$ арила, $-N-$ гетероарила, $-$ арила, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-O-C(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^a$, где каждый R^a независимо представляет собой Ar , C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил; и

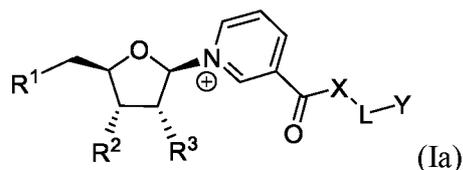
Z' представляет собой H или C_{1-20} алкил;

в условиях получения соединения или производного по формуле (I) или его соли, гидрата или сольвата; и

выделение соединения или производного по формуле (I) или его соли, гидрата или сольвата. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает по меньшей мере около 30% соединения или производного по формуле (I) или его соли, гидрата или сольвата. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает по меньшей мере около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80% или более. В некоторых вариантах осуществления соединения или производного по формуле (I) или его соли, гидрата или сольвата образуется с выходом в диапазоне от около 30% до около 60%, от около 40% до около 60%, от около 50% до около 60%, от около 30% до около 70%, от около 40% до около 70%, от около 50% до около 70%, от около 60% до около 70%, от около 30% до около 80%, от около 40% до около 80%, от около 50% до около 80%, от около 60% до около 80%, от около 70% до около 80% или от около 75% до около 80%. В некоторых вариантах осуществления соединения или производного по формуле (I) или его соли, гидрата или

сольват образуется с выходом в диапазоне от около 30% до около 80%. В некоторых вариантах осуществления способ оптимизирован, и соединение или производное по формуле (I) или его соль, гидрат или сольват образуется с выходом по меньшей мере около 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5%.

В некоторых вариантах осуществления способа по настоящему изобретению соединение никотината/никотинамидрибозида или производное по формуле (I) представляет собой соединение по формуле (Ia) или его соль, гидрат или сольват:



10 где:

R^1 , R^2 , R^3 , X, L и Y определены в формуле (I).

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (Ia)

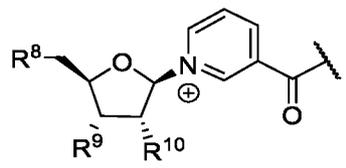
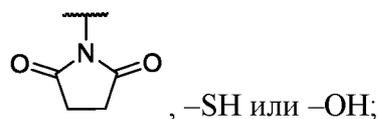
R^1 представляет собой H_2PO_4 ;

R^2 и R^3 представляют собой $-OH$;

15 R^4 представляет собой C_{1-20} алкил;

L представляет собой связь, C_{1-20} алкил, арилалкиларил, $-R^{11}-S-S-R^{11}-$, где C_{1-20} алкил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными боковой цепи аминокислоты, $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-алкила$, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-гетероарила$, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^b$, $-CO_2R^b$, $-O-C(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^b$, где каждый R^b независимо представляет собой Ar, C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

20 Y представляет собой C_{1-20} алкил, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-R^5$, $-C(R^6)_3$, $-P(R^7)_3$, $-NH_2$, $-NHR^5$,



R^5 представляет собой $-C(O)R^4$ или

25 R^6 отдельно выбран в каждом случае из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, арила, $-H$, $-галогена$, $-OH$ и $-NH_2$;

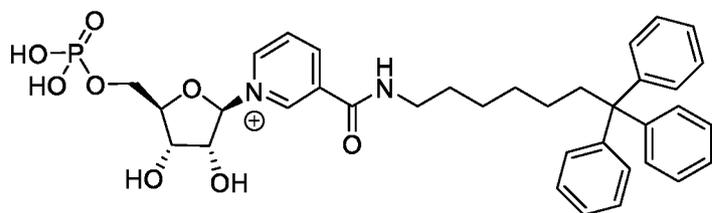
R^7 представляет собой арил;

R^8 представляет собой H_2PO_4 ;

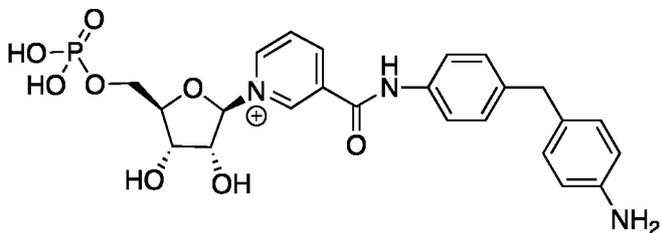
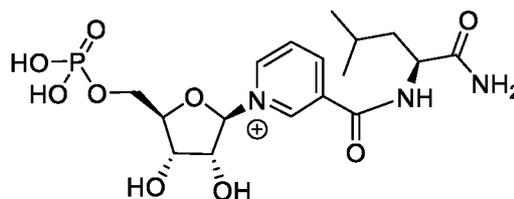
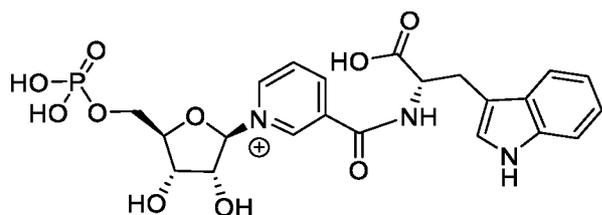
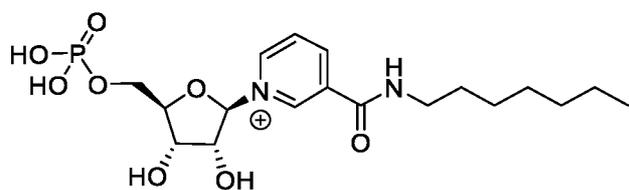
R^9 и R^{10} представляют собой $-OH$; и

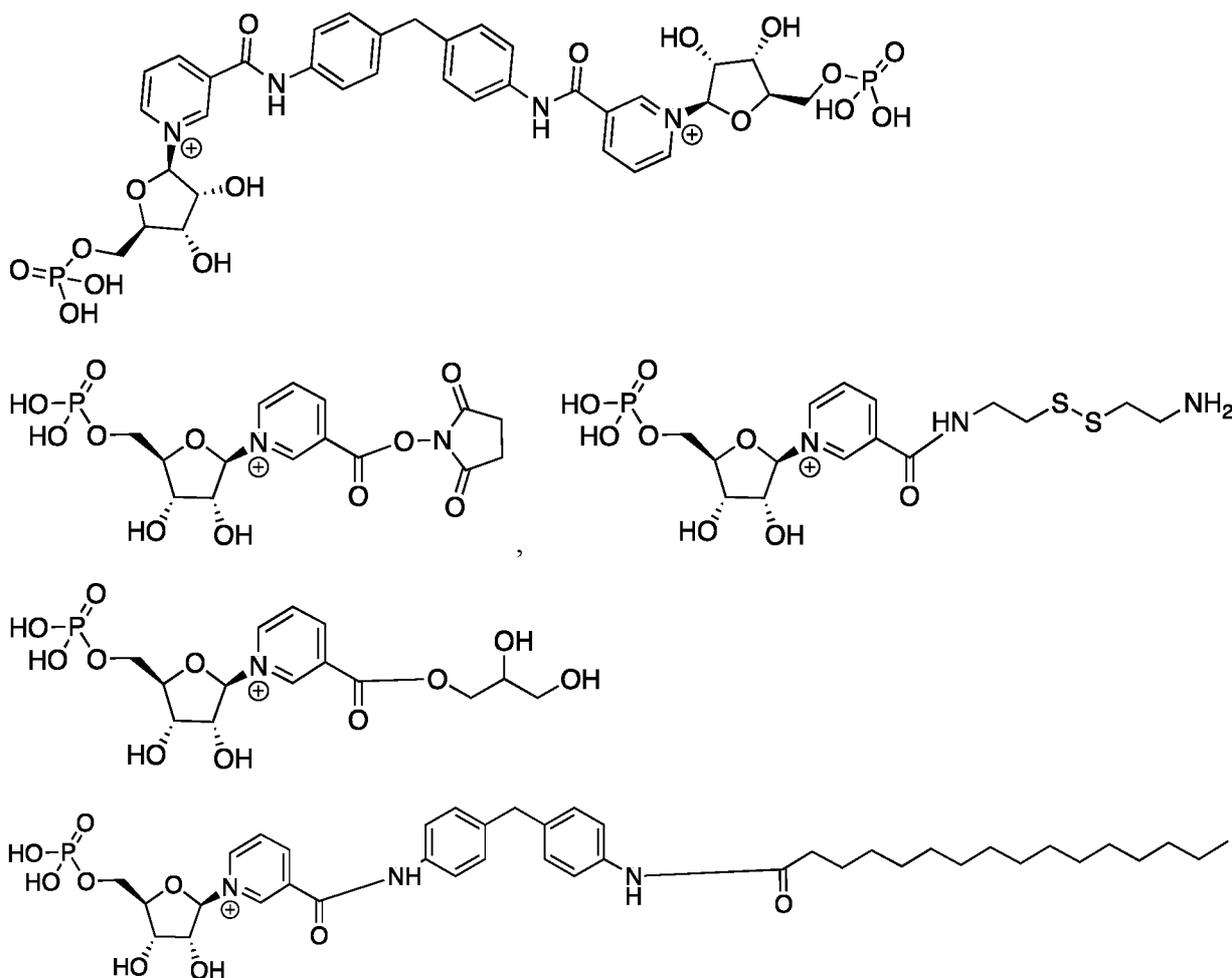
R^{11} представляет собой C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-алкила$, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-гетероарила$, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-O-C(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^a$, где каждый R^a независимо представляет собой Ar , C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил.

Типичные соединения этого варианта осуществления включают, помимо прочего,



10





5 и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (Ia)

L представляет собой связь или C₁₋₂₀ алкил;

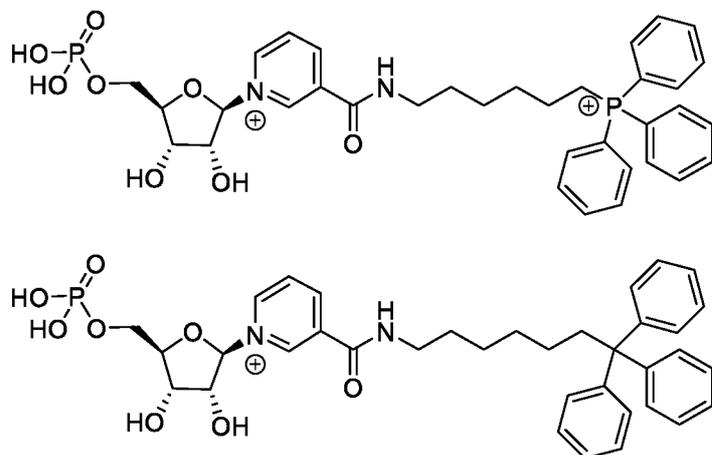
X представляет собой NH;

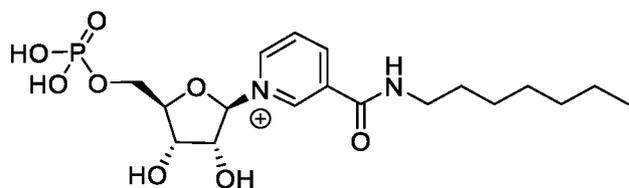
Y представляет собой C₁₋₂₀ алкил-C(R⁶)₃, -P(R⁷)₃;

10 R⁶ представляет собой арил; и

R⁷ представляет собой арил.

Типичные соединения этого варианта осуществления включают, помимо прочего,





и их комбинации.

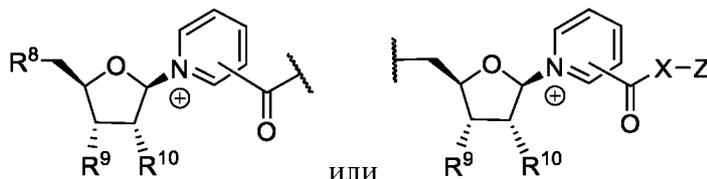
В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (Ia)

R^2 и R^3 представляют собой $-OH$;

X представляет собой O или NH ;

- 5 L представляет собой связь, C_{1-20} алкил или арилалкиларил, где C_{1-20} алкил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными боковой цепи аминокислоты, $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-алкила$, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-$ гетероарила, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^b$, $-CO_2R^b$, $-O-C(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^b$, где каждый R^b независимо представляет собой Ar , C_{1-6}
- 10 алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

Y представляет собой C_{1-20} алкил, перфторалкил, $-P(R^7)_3$, $-NH_2$ или $-NHR^5$;



R^5 представляет собой

или

;

R^7 представляет собой арил;

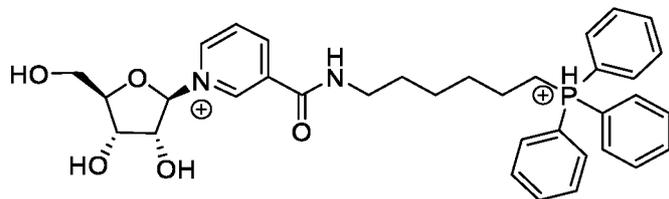
R^8 представляет собой $-OH$;

- 15 R^9 представляет собой $-OH$;

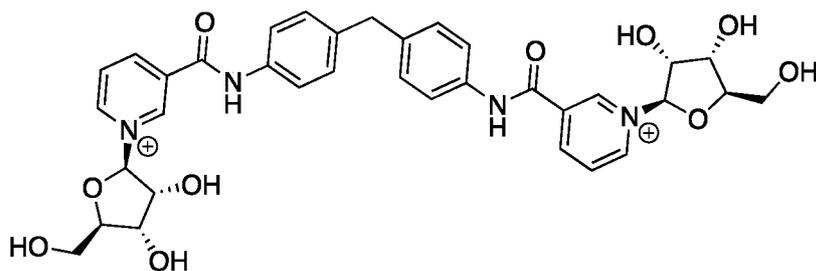
R^{10} представляет собой $-OH$; и

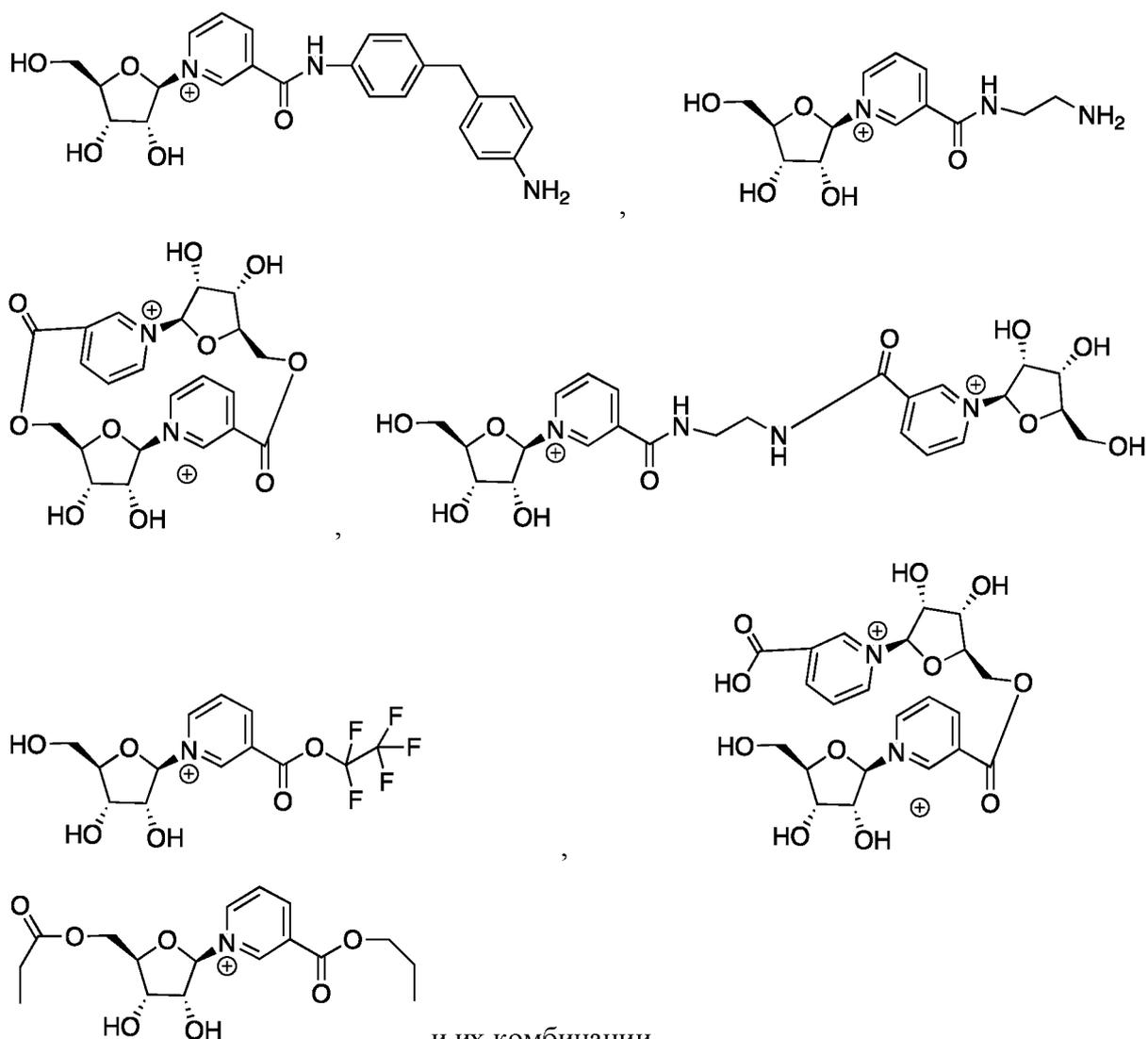
Z представляет собой $-H$ или C_{1-20} алкил; или Z и R^1 необязательно объединены в виде связи, с образованием макроцикла.

Типичные соединения этого варианта осуществления включают, помимо прочего,



20





5 В некоторых вариантах осуществления способа по настоящему изобретению условия получения соединения или производного по формуле (I) включают введение в реакцию соединения по формуле (III) с соединением по формуле (II) в присутствии основания и связующего агента.

10 В некоторых вариантах осуществления способа по настоящему изобретению связующий агент выбран из группы, состоящей из 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC); дициклогексилкарбодиимида (DCC); диизопропилкарбодиимида (DIC); (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (BOP); (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфата (PyBOP); (7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфата (PyAOP);
 15 бромтрипирролидинофосфония гексафторфосфата (PyBrOP); O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия тетрафторбората (TBTU); O-(6-хлорбензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия тетрафторбората (TCTU); O-(N-сукцинимидил)-1,1,3,3-тетраметилурия тетрафторбората (TSTU); O-(5-норборнен-2,3-дикарбоксимидо)-

N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторбората (TNTU); (2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфата) (HBTU); O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (HATU); O-(6-хлорбензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (HCTU); 3-(диэтилфосфорилокси)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-она (DEPBT); 1,1'-карбонилдиимидазола (CDI) и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления связующий агент представляет собой связующий агент на основе карбодиимида (например, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC)).

В некоторых вариантах осуществления связующий агент присутствует в молярном эквиваленте соединения по формуле (II) и/или соединения по формуле (III). В некоторых вариантах осуществления связующий агент присутствует в молярном избытке по отношению к соединению по формуле (II) и/или соединению по формуле (III). В некоторых вариантах осуществления связующий агент присутствует в количестве около 1, около 1,025, около 1,05, около 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4, около 1,5, около 1,6, около 1,7, около 1,8, около 1,9, около 2, около 2,5 или около 3 молярных эквивалентов соединения по формуле (II) и/или соединения по формуле (III). Связующий агент может присутствовать в количестве от около 1, около 1,025, около 1,05, около 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4, около 1,5, около 1,6, около 1,7, около 1,8, около 1,9, около 2 или около 2,5 молярных эквивалентов до около 1,025, около 1,05, около 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4, около 1,5, около 1,6, около 1,7, около 1,8, около 1,9, около 2, около 2,5 или около 3 молярных эквивалентов соединения по формуле (II) и/или соединения по формуле (III). Альтернативно связующий агент может присутствовать в молярном количестве, меньшем, чем соединение по формуле (II) и/или соединение по формуле (III). В некоторых вариантах осуществления связующий агент присутствует в количестве около 0,025, около 0,05, около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8 или около 0,9 молярных эквивалентов соединения по формуле (II) и/или соединения по формуле (III). Связующий агент может присутствовать в количестве от около 0,025, около 0,05, около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7 или около 0,8 молярных эквивалентов до около 0,05, около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8 или около 0,9 молярных эквивалентов соединения по формуле (II) и/или соединения по формуле (III).

В некоторых вариантах осуществления способа по настоящему изобретению основание представляет собой аминное основание. Аминное основание может представлять собой стерически затрудненное основание, которое неспособно участвовать в реакциях присоединения и/или замещения. В некоторых вариантах осуществления основание

выбрано из группы, состоящей из триэтиламина; диизопропилэтиламина; трибутиламина; N-метилморфолина; пиридина; 2,6-лутидина; N-метилимидазола и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой диизопропилэтиламин.

В некоторых вариантах осуществления способа по настоящему изобретению основание может быть добавлено в избытке к другим реагентам в реакционной смеси (т.е. к соединению по формуле (II), связующему агенту и/или соединению по формуле (III)). В некоторых вариантах осуществления основание присутствует в количестве около 1,1 молярных эквивалентов или более связующего агента, соединения по формуле (II) и/или соединения по формуле (III). Основание может присутствовать в количестве около 1,05, около 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4, около 1,5, около 1,6, около 1,7, около 1,8, около 1,9, около 2, около 2,5, около 3, около 3,5, около 4, около 4,5, около 5, около 5,5, около 6, около 7, около 8, около 9 или около 10 мольных эквивалентов связующего агента, соединения по формуле (II) и/или соединения по формуле (III). В некоторых вариантах осуществления основание присутствует в количестве от около 1,05, около 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4, около 1,5, около 1,6, около 1,7, около 1,8, около 1,9, около 2, около 2,5, около 3, около 3,5, около 4, около 4,5, около 5, около 5,5, около 6, около 7, около 8 или около 9 молярных эквивалентов до около 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4, около 1,5, около 1,6, около 1,7, около 1,8, около 1,9, около 2, около 2,5, около 3, около 3,5, около 4, около 4,5, около 5, около 5,5, около 6, около 7, около 8, около 9 или около 10 молярных эквивалентов связующего агента, соединения по формуле (II) и/или соединения по формуле (III).

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (II) может быть ограничивающим реагентом (т.е. присутствовать в нижнем молярном эквиваленте по отношению к основанию, связующему реагенту и/или соединению по формуле (III)). В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (II) присутствует в количестве около 0,025, около 0,05, около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8 или около 0,9 молярных эквивалентов соединения по формуле (III) и/или связующего реагента. Соединение по формуле (II) может присутствовать в количестве от около 0,025, около 0,05, около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7 или около 0,8 молярных эквивалентов до около 0,05, около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8 или около 0,9 молярных эквивалентов соединения по формуле (III) и/или связующего реагента.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (II) присутствует в молярном эквиваленте соединения по формуле (III) и/или связующего реагента. Альтернативно соединение по формуле (II) может присутствовать в молярном избытке по отношению к связующему агенту и/или соединению по формуле (III). В некоторых

вариантах осуществления соединения по формуле (II) присутствует в количестве около 1, около 1,025, около 1,05, около 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4, около 1,5, около 1,6, около 1,7, около 1,8, около 1,9, около 2, около 2,5 или около 3 молярных эквивалентов соединения по формуле (III) и/или связующего реагента. Соединение по формуле (II) может присутствовать в количестве от около 1, около 1,025, около 1,05, около 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4, около 1,5, около 1,6, около 1,7, около 1,8, около 1,9, около 2 или около 2,5 молярных эквивалентов до около 1,025, около 1,05, около 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4, около 1,5, около 1,6, около 1,7, около 1,8, около 1,9, около 2, около 2,5 или около 3 молярных эквивалентов соединения по формуле (III) и/или связующего реагента.

В некоторых вариантах осуществления соединения никотината/никотинамидрибозида или производное по формуле (II) представляет собой соединение по формуле (IIa) или его соль, гидрат или;



где:

- $R^{1'}$ представляет собой HPO_4 , H_2PO_4 , $-OH$ или $-OC(O)R^{4'}$;
- $R^{2'}$ и $R^{3'}$ независимо представляют собой $-OH$, $-C(O)R^{4'}$, $-C(O)OR^{4'}$, $-C(O)NHR^{4'}$ или галоген; и
- $R^{4'}$ представляет собой $-H$, C_{1-20} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-алкила$, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-гетероарила$, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-O-C(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^a$, где каждый R^a независимо представляет собой Ar , C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил.
- В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (IIa),
- $R^{1'}$ представляет собой H_2PO_4 или $-OC(O)R^{4'}$;
- $R^{2'}$ и $R^{3'}$ независимо представляют собой $-OH$, $-C(O)R^{4'}$, $-C(O)OR^{4'}$; и
- $R^{4'}$ представляет собой $-H$, C_{1-20} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-алкила$, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-гетероарила$, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-O-C(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^a$, где каждый R^a независимо представляет собой Ar , C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar

представляет собой арил или гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения реакция включает: (i) растворение соединения по формуле (II) в растворителе или смеси растворителей с образованием первого раствора; (ii) добавление основания и связующего агента к первому
5 раствору с образованием основного раствора; (iii) добавление соединения по формуле (III) к основному раствору; и (iv) выделение соединения или производного по формуле (I) или его соли, гидрата или сольвата.

Основание и/или связующий агент можно растворить в растворителе, образуя второй раствор, перед добавлением основания и/или связующего агента к первому раствору.
10 Альтернативно основание и/или связующий агент можно добавлять в чистом виде к первому раствору. Соединение по формуле (III) может быть растворено в растворителе с образованием третьего раствора перед добавлением соединения по формуле (III) к основному раствору. Соединение по формуле (II), основание, связующий агент и/или соединение по формуле (III) могут быть растворены в одном и том же или разных
15 растворителях или смесях растворителей.

В некоторых вариантах осуществления способа настоящего изобретения растворитель или смесь растворителей выбирают из группы, состоящей из воды, диметилформамида (DMF), хлороформа, дихлорметана, дихлорэтана, ацетонитрила, диметилсульфоксида (ДМСО), бензола, толуола, ксилолов, хлорбензола, тетрагидрофурана, метанола, этанола,
20 изопропанола, 1-бутанола, 2-бутанола, трет-бутилового спирта, 2-бутанона, гексана, изомеров гексана, циклогексана, простых эфиров, диэтиленгликоля, ацетона, этилацетата, бутанона, 1,4-диоксана и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления способа по настоящему изобретению соединение по формуле (II), основание и связующий агент, а также соединение по формуле (III) могут быть
25 растворены в соответствующих растворителях с образованием растворов с концентрацией в пределах от около 0,05 М до около 10 М. Например, концентрация растворов может составлять около 0,05 М, около 0,1 М, около 0,2 М, около 0,3 М, около 0,4 М, около 0,5 М, около 0,6 М, около 0,7 М, около 0,8 М, около 0,9 М, около 1,0 М, около 1,5 М, около 2 М, около 2,5 М, около 3 М, около 3,5 М, около 4,0 М, около 4,5 М, около 5,0 М, около 5,5 М,
30 около 6,0 М, около 6,5 М, около 7,0 М, около 7,5 М, около 8 М, около 8,5 М, около 9,0 М, около 9,5 М или около 10,0 М.

В некоторых вариантах осуществления способа по настоящему изобретению реакцию проводят на воздухе. В других вариантах осуществления реакцию проводят в инертных условиях (например, в атмосфере сухого азота или аргона). В некоторых вариантах
35 осуществления реакция завершается примерно через 24-48 часов. Как будет очевидно

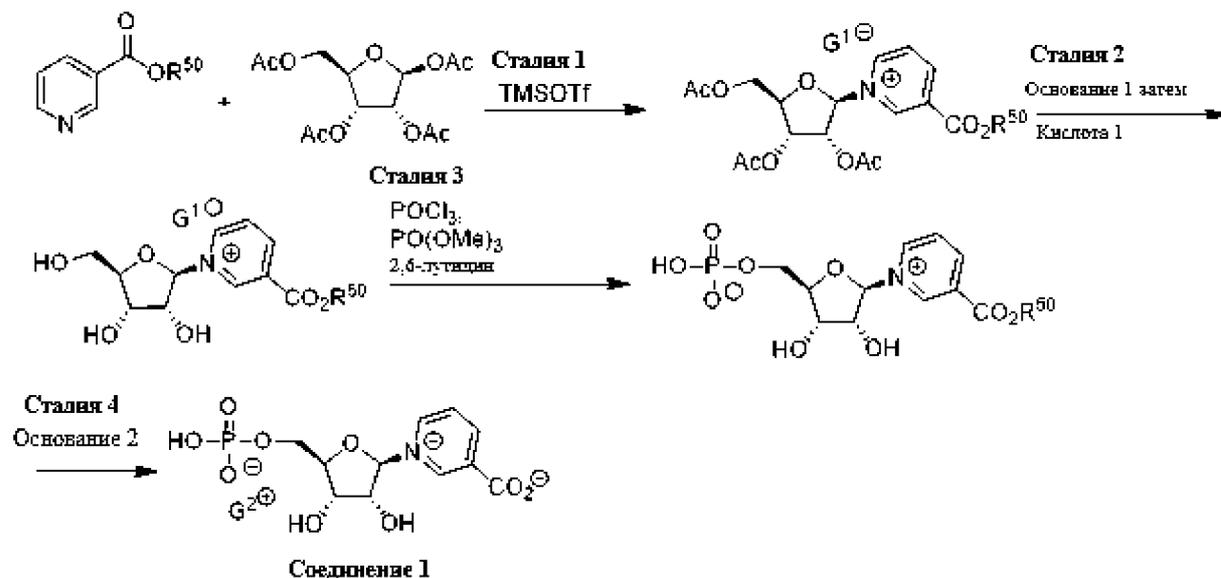
специалистам в данной области техники, время, необходимое для завершения реакции, будет варьироваться в зависимости от множества факторов, включая реакционную способность исходных материалов и температуру реакции. Реакция может завершиться за период времени в диапазоне от около 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 часов, 22 часов, 23 часов, 24 часов, 25 часов, 26 часов, 27 часов, 28 часов, 29 часов, 30 часов, 31 часов, 32 часов, 33 часов, 34 часов, 35 часов, 36 часов, 37 часов, 38 часов, 39 часов, 40 часов, 41 часов, 42 часов, 43 часов, 44 часов, 45 часов, 46 часов, 47 часов, 48 часов или 49 часов до около 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 часов, 22 часов, 23 часов, 24 часов, 25 часов, 26 часов, 27 часов, 28 часов, 29 часов, 30 часов, 31 часов, 32 часов, 33 часов, 34 часов, 35 часов, 36 часов, 37 часов, 38 часов, 39 часов, 40 часов, 41 часов, 42 часов, 43 часов, 44 часов, 45 часов, 46 часов, 47 часов, 48 часов, 49 часов или 50 часов. За ходом реакции можно следить для определения расхода исходного материала и/или образования продукта (например, с помощью ЖХМС).

В некоторых вариантах осуществления способа по настоящему изобретению реакцию проводят при температуре от около 0°C до около 100°C. Например, температура может составлять от около 0°C, около 5°C, около 10°C, около 15°C, около 20°C, около 25°C, около 30°C, около 35°C, около 40°C, около 45°C, около 50°C, около 55°C, около 60°C, около 65°C, около 70°C, около 75°C, около 80°C, около 85°C, около 90°C или около 95°C до около 5°C, около 10°C, около 15°C, около 20°C, около 25°C, около 30°C, около 35°C, около 40°C, около 45°C, около 50°C, около 55°C, около 60°C, около 65°C, около 70°C, около 75°C, около 80°C, около 85°C, около 90°C, около 95°C или около 100°C. В некоторых вариантах осуществления температура равна комнатной температуре окружающей среды (например, около 25°C).

В некоторых вариантах осуществления соединение или производное по формуле (I) или его соль, гидрат или сольват можно выделить из основного раствора и очистить стандартными методами, такими как фильтрация, жидкостно-жидкостная экстракция, твердофазная экстракция, дистилляция, перекристаллизация или хроматография, включая колоночную флэш-хроматографию, препаративную TLC, HPTLC, ВЭЖХ или гр-ВЭЖХ. В одном варианте осуществления соединение или производное по формуле (I) или его соль, гидрат или сольват выделяют непосредственно из основного раствора с использованием флэш-хроматографии без необходимости какой-либо дополнительной обработки.

Способы получения NAMN

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способы получения соединения 1 (NAMN), причем способ осуществляют, как показано на схеме I:



5 Схема I

где

R^{50} представляет собой алкил;

G^1 представляет собой анион; и

G^2 представляет собой катион.

- 10 В определенных вариантах осуществления стадию 1 проводят в условиях режима потока.
В определенных вариантах осуществления стадию 2 проводят в условиях режима потока.
В определенных вариантах осуществления стадию 3 проводят в условиях режима потока.
В определенных вариантах осуществления стадию 4 проводят в условиях режима потока.
В определенных вариантах осуществления основание 1 представляет собой гидроксид
15 (*например*, гидроксид натрия).

В определенных вариантах осуществления кислота 1 представляет собой минеральную кислоту (*например*, серная кислота).

В определенных вариантах осуществления основание 2 представляет собой гидроксид (*например*, гидроксид натрия).

- 20 В определенных вариантах осуществления способ выполняют в ацетонитриле.
В определенных вариантах осуществления способ выполняют в смеси ацетонитрила и этанола.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способы получения соединения 1 (NAMN), причем способ осуществляют, как показано на II:

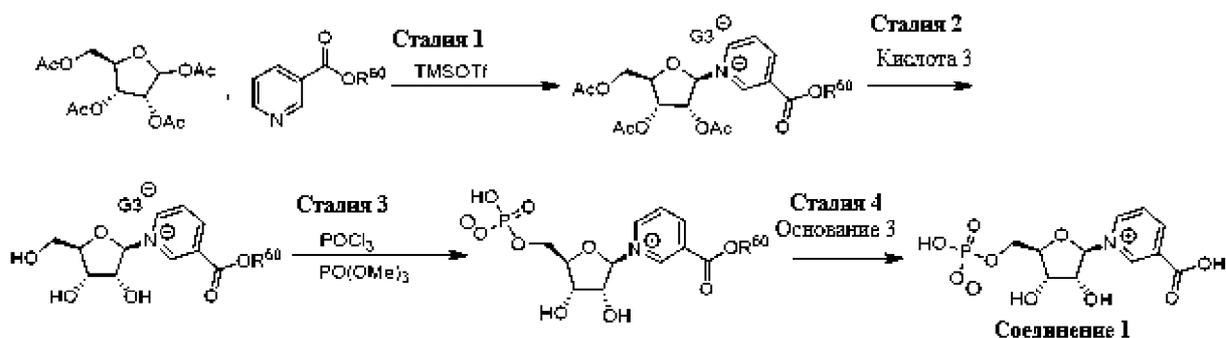


Схема II

В определенных вариантах осуществления стадию 1 проводят в галогенированном углеводородном растворителе (*например*, дихлорметане).

- 5 В определенных вариантах осуществления кислота 3 представляет собой минеральную кислоту (*например*, водный раствор хлористоводородной кислоты). В определенных вариантах осуществления минеральная кислота представляет собой растворитель.

В определенных вариантах осуществления основание 3 представляет собой гидроксидное основание (*например*, водный раствор гидроксида лития).

- 10 В определенных вариантах осуществления стадию 4 проводят в смеси органического растворителя и воды (*например*, тетрагидрофурана и воды).

В определенных вариантах осуществления R⁵⁰ представляет собой аралкил (*например*, бензил).

Фармацевтические композиции

- 15 Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество может представлять собой фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, носитель, технологическая добавка (*например*, смазка, тальк магния, стеарат кальция или цинка или стеринавая кислота), растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переноске или транспортировке
- 20 терапевтического соединения для введения субъекту, объемобразующий агент, соль, поверхностно-активное вещество и/или консервант. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как
- 25 натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; желатин; тальк; воски; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как этиленгликоль и пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные

агенты; вода; изотонический физиологический раствор; рН-буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

Объемообразующий агент представляет собой соединение, которое увеличивает массу фармацевтического состава и вносит вклад в физическую структуру состава в лиофилизированной форме. Подходящие объемообразующие агенты согласно настоящему изобретению включают маннит, глицин, полиэтиленгликоль и сорбит.

Использование поверхностно-активного вещества может уменьшить агрегацию восстановленного белка и/или уменьшить образование частиц в восстановленном составе. Количество добавляемого поверхностно-активного вещества таково, что оно снижает агрегацию восстановленного белка и сводит к минимуму образование частиц после восстановления. Подходящие поверхностно-активные вещества согласно настоящему изобретению включают полисорбаты (например, полисорбаты 20 или 80); полоксамеры (например, полоксамер 188); Triton; додецилсульфат натрия (SDS); лаурилсульфат натрия; октилглизид натрия; лаурил-, миристил-, линолеил- или стеарилсульфобетанин; лаурил-, миристил-, линолеил- или стеарилсаркозин; линолеил-, миристил- или цетилбетанин; лауроамидопропил-, кокамидопропил-, линолеамидопропил-, миристамидопропил-, пальмидопропил- или изостеамидопропил-бетанин (например, лауроамидопропил); миристамидопропил-, пальмидопропил- или изостеамидопропилдиметиламин; метилкокоил- или динатрий-олеил-таурат натрия; и полиэтиленгликоль, полипропилгликоль и сополимеры этилена и пропиленгликоля (например, Pluronic, PF68 и т. д.).

Консерванты могут быть использованы в составах/композициях, представленных в настоящем документе. Подходящие консерванты для использования в композициях по изобретению включают хлорид октадецилдиметилбензиламмония, хлорид гексаметония, хлорид бензалкония (смесь хлоридов алкилбензилдиметиламмония, в которых алкильные группы представляют собой соединения с длинной цепью) и хлорид бензетония. Другие типы консервантов включают ароматические спирты, такие как фенол, бутил и бензиловый спирт, алкилпарабены, такие как метил или пропилпарабен, катехол, резорцин, циклогексанол, 3-пентанол и м-крезол. Другие подходящие вспомогательные вещества можно найти в стандартных фармацевтических текстах, например: в «Remington's Pharmaceutical Sciences», The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed. Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1995)

Фармацевтические композиции составляют обычным способом с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых носителей или вспомогательных веществ. Таким образом, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть составлены для

введения, например, путем инъекции, ингаляции или инсуффляции (через рот или нос) или перорального, буккального, парентерального или ректального введения. Агент можно вводить локально, например, в месте присутствия клеток-мишеней, например, с помощью пластыря. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель

5 выбран из группы, состоящей из связующих, разрыхляющих агентов, смазочных веществ, корригирующих веществ, солюбилизующих агентов, добавок для суспендирования, эмульгирующих агентов, покрывающих агентов, циклодекстринов и/или буферов.

Соединения, описанные в данном документе, могут быть составлены для различных доз введения, включая системное и местное или локализованное введение. Методики и составы

10 обычно можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Истон, Пенсильвания. Для системного введения предпочтительны инъекции, в том числе внутримышечные, внутривенные, внутривнутрибрюшинные и подкожные. Для инъекции агенты могут быть составлены в виде жидких растворов, например, в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хэнка или раствор Рингера. Кроме того, агенты

15 могут быть составлены в твердой форме и повторно растворены или суспендированы непосредственно перед применением. Также включены лиофилизированные формы.

Для перорального введения композиции могут принимать форму, например, таблеток, пастилок или капсул, приготовленных обычными способами с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как связывающие агенты (например,

20 прежелатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазочные материалы (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или крахмалгликолят натрия); или смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия).

25 Таблетки могут быть покрыты способами, хорошо известными в данной области техники. Жидкие препараты для перорального введения могут принимать форму, например, растворов, сиропов или суспензий, или они могут быть представлены в виде сухого продукта для разведения водой или другим подходящим носителем перед применением. Такие жидкие препараты можно приготовить обычными способами с фармацевтически

30 приемлемыми добавками, такими как суспендирующие агенты (например, сироп сорбита, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгаторы (например, лецитин или акация); неводные носители (например, активированное масло, масляные эфиры, этиловый спирт или фракционированные растительные масла); и консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота).

35 Препараты могут также содержать буферные соли, ароматизаторы, красители и

подсластители, если это необходимо. Препараты для перорального введения могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить контролируемое высвобождение активного соединения.

5 Для введения путем ингаляции соединения по настоящему изобретению можно удобно доставлять в форме аэрозольного распыления из упаковок под давлением или распылителя с использованием подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением единицу дозировки можно определить путем установки клапана для подачи отмеренного количества. Капсулы и картриджи, например, 10 из желатина, для использования в ингаляторе или инсуффляторе, могут быть составлены и содержать порошковую смесь агента и подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал.

Соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены для парентерального введения путем инъекции, например, болюсной инъекции или непрерывной инфузии. 15 Составы для инъекций могут быть представлены в виде единичной дозировки, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, с добавленным консервантом. Соединения по настоящему изобретению могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать вспомогательные агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. В 20 альтернативном варианте активный ингредиент может быть представлен в виде порошка для смешивания с подходящим носителем, например, стерильной апиrogenной водой, перед применением.

В дополнение к составам, описанным ранее, соединения по изобретению также могут быть приготовлены в виде препаратов-депо. Такие составы пролонгированного действия вводят 25 путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Таким образом, например, соединения по изобретению могут быть составлены с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами или в виде труднорастворимых производных, например, в виде труднорастворимой соли. по формуле 30 с контролируемым высвобождением также включают пластыри, например, трансдермальные пластыри. Пластыри можно использовать со звуковым аппликатором, который генерирует уникальную комбинацию волн ультразвука для введения молекул лекарства через кожу, которые обычно не могут быть эффективно доставлены чрескожно. Фармацевтические композиции (включая косметические препараты) могут содержать от 35 около 0,00001 до 100%, например, от 0,001 до 10% или от 0,1% до 5% по массе, одного или

нескольких соединений, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления косметически приемлемый носитель содержит по меньшей мере один из группы, состоящей из добавки, красителя, эмульгатора, отдушки, увлажнителя, полимеризуемого мономера, стабилизатора, растворителя и поверхностно-активного вещества.

5 Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть включены в состав для местного применения, содержащий носитель для местного применения, который обычно подходит для местного применения лекарственного средства или косметического состава, и содержащий любой такой материал, известный в данной области техники. Носитель для
10 местного применения может быть выбран так, чтобы обеспечить композицию в желаемой форме, например, в виде мази, лосьона, крема, микроэмульсии, геля, масла, раствора и т.п., и может состоять из материала природного происхождения или синтетического происхождения. Выбранный носитель не должен оказывать неблагоприятного воздействия на активный агент или другие компоненты состава для местного применения. Примеры
15 подходящих носителей для местного применения для использования в данном документе включают воду, спирты и другие нетоксичные органические растворители, глицерин, минеральное масло, силикон, вазелин, ланолин, жирные кислоты, растительные масла, парабены, воски и т.п.

Соединения по настоящему изобретению могут быть включены в мази, которые обычно
20 представляют собой полутвердые препараты, обычно основанные на вазелине или других производных нефти. Как будет понятно специалистам в данной области техники, конкретная основа мази должна обеспечивать оптимальную доставку лекарственного средства и предпочтительно также обеспечивать другие желаемые характеристики, например, смягчающее действие и т.п. Как и в случае с другими носителями или средами-носителями, основа мази должна быть инертной, стабильной, не раздражающей и не
25 сенсibiliзирующей. Как поясняется в Remington's, основы мазей можно сгруппировать в четыре класса: маслянистые основы; эмульгируемые основы; эмульсионные основы и водорастворимые основания. Маслянистые основы мазей включают, например, растительные масла, жиры, полученные от животных, и полутвердые углеводороды,
30 полученные из нефти. Эмульгируемые основы мазей, также известные как абсорбирующие основы мазей, содержат мало воды или совсем не содержат ее и включают, например, сульфат гидроксистеарина, безводный ланолин и гидрофильный вазелин. Эмульсионные основы мазей представляют собой либо эмульсии вода-в-масле (W/O), либо эмульсии
масло-в-воде (O/W) и включают, например, цетиловый спирт, глицерилмоностеарат,
35 ланолин и стеариновую кислоту. Водорастворимые основы мазей могут быть получены из

полиэтиленгликолей (ПЭГ) различной молекулярной массы; опять же, для получения дополнительной информации можно обратиться к Remington (см. *выше*).

Соединения по настоящему изобретению могут быть включены в лосьоны, которые обычно представляют собой препараты, наносимые на поверхность кожи без трения, и обычно представляют собой жидкие или полужидкие препараты, в которых твердые частицы, включая активный агент, присутствуют в водной или спиртовой основе. Лосьоны обычно представляют собой суспензии твердых веществ и могут содержать жидкую маслянистую эмульсию типа масло-в-воде. Лосьоны являются предпочтительными составами для обработки больших участков тела из-за простоты нанесения более жидкой композиции. Обычно необходимо, чтобы нерастворимое вещество в лосьоне было мелко измельчено. Лосьоны обычно содержат суспендирующие агенты для получения более качественных дисперсий, а также соединения, полезные для локализации и удержания активного агента в контакте с кожей, например, метилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу или тому подобное. Состав лосьона для использования в сочетании с настоящим способом может содержать пропиленгликоль, смешанный с гидрофильным вазелином.

Соединения по настоящему изобретению могут быть включены в кремы, которые обычно представляют собой вязкие жидкие или полутвердые эмульсии, либо масло-в-воде, либо вода-в-масле. Кремовые основы смываются водой и содержат масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляная фаза обычно состоит из вазелина и жирного спирта, такого как цетиловый или стеариловый спирт; водная фаза обычно, хотя и не обязательно, превышает объем масляной фазы и обычно содержит увлажнитель. Эмульгатор в составе крема, как поясняется в Remington, *выше*, обычно представляет собой неионогенное, анионное, катионное или амфотерное поверхностно-активное вещество.

Соединения по настоящему изобретению могут быть включены в микроэмульсии, которые обычно представляют собой термодинамически стабильные, изотропно чистые дисперсии двух несмешивающихся жидкостей, таких как масло и вода, стабилизированные межфазной пленкой из молекул поверхностно-активных веществ (Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (New York: Marcel Dekker, 1992), volume 9). Для приготовления микроэмульсий необходимы ПАВ (эмульгатор), со-ПАВ (соэмульгатор), масляная фаза и водная фаза. Подходящие поверхностно-активные вещества включают любые поверхностно-активные вещества, которые можно использовать при приготовлении эмульсий, например эмульгаторы, которые обычно используются при приготовлении кремов. Со-поверхностно-активное вещество (или «соэмульгатор») обычно выбирают из группы производных полиглицерина, производных глицерина и жирных спиртов. Предпочтительные комбинации эмульгатора/соэмульгатора обычно, хотя и не обязательно,

выбирают из группы, состоящей из: глицерилмоностеарата и полиоксиэтиленстеарата; полиэтиленгликоля и пальмитостеарата этиленгликоля; и каприловых и каприновых триглицеридов и олеилмакроголглицеридов. Водная фаза включает не только воду, но также, как правило, буферы, глюкозу, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли, предпочтительно полиэтиленгликоли с более низкой молекулярной массой (например, ПЭГ 300 и ПЭГ 400) и/или глицерин и тому подобное, в то время как масляная фаза обычно включает, например, сложные эфиры жирных кислот, модифицированные растительные масла, силиконовые масла, смеси моно-ди- и триглицеридов, моно- и диэфиры ПЭГ (например, олеилглицериды макрогола) и т.д.

5 Соединения по настоящему изобретению могут быть включены в гелевые составы, которые обычно представляют собой полутвердые системы, состоящие либо из суспензий, состоящих из небольших неорганических частиц (двухфазные системы), либо из крупных органических молекул, распределенных практически равномерно по жидкости-носителю (однофазные гели). Однофазные гели могут быть изготовлены, например, путем

15 объединения активного агента, жидкости-носителя и подходящего гелеобразующего агента, такого как трагакант (2-5%), альгинат натрия (2-10%), желатин (2-15%), метилцеллюлоза (3-5%), карбоксиметилцеллюлоза натрия (2-5%), карбомер (0,3-5%) или поливиниловый спирт (10-20%), и перемешивания до получения характерного полутвердого продукта. Другие подходящие гелеобразователи включают

20 метилгидроксицеллюлозу, полиоксиэтилен-полиоксипропилен, гидроксиэтилцеллюлозу и желатин. Хотя в гелях обычно используется водная жидкость-носитель, в качестве жидкости-носителя также можно использовать спирты и масла.

Различные добавки, известные специалистам в данной области техники, могут быть включены в составы, например составы для местного применения. Примеры добавок

25 включают, помимо прочего, солюбилизаторы, усилители проникновения через кожу, замутнители, консерванты (например, антиоксиданты), гелеобразующие агенты, буферные агенты, поверхностно-активные вещества (особенно неионогенные и амфотерные поверхностно-активные вещества), эмульгаторы, смягчающие средства, загустители, стабилизаторы, увлажнители, красители, ароматизаторы и т.п. Включение

30 солюбилизаторов и/или усилителей проникновения через кожу особенно предпочтительно, наряду с эмульгаторами, смягчающими средствами и консервантами. Оптимальный состав для местного применения содержит приблизительно: от 2 мас.% до 60 мас.%, предпочтительно от 2 мас.% до 50 мас.%, солюбилизатора и/или усилителя проникновения через кожу; от 2 мас.% до 50 мас.%, предпочтительно от 2 мас.% до 20 мас.%, эмульгаторов;

35 от 2 мас.% до 20 мас.% смягчающего средства; и от 0,01 до 0,2 мас.% консерванта, при этом

активный агент и носитель (например, вода) составляют остальную часть состава.

Усилитель проникновения через кожу служит для облегчения прохождения терапевтических уровней активного агента через участок неповрежденной кожи разумного размера. Подходящие энхансеры хорошо известны в данной области техники и включают, например: низшие алканола, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; алкилметилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (ДМСО), децилметилсульфоксид (C.sub.10 MSO) и тетрадецилметилсульфоксид; пирролидоны, такие как 2-пирролидон, N-метил-2-пирролидон и N-(гидроксиэтил)пирролидон; мочевины; N,N-диэтил-м-толуамид; C.sub.2-C.sub.6 алкандиолы; различные растворители, такие как диметилформамид (DMF), N,N-диметилацетамид (DMA) и тетрагидрофуруриловый спирт; и 1-замещенные азациклопентан-2-оны, в частности, 1-н-додецилциклоазациклопентан-2-он (лаурокапрам; доступен под торговой маркой AzoneTM от Whitby Research Incorporated, Ричмонд, Вирджиния).

Примеры солюбилизаторов включают, помимо прочего, следующие: гидрофильные эфиры, такие как моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (этоксидигликоль, коммерчески доступный как TranscutolTM) и олеат моноэтилового эфира диэтиленгликоля (коммерчески доступный как SoftcutolTM); производные полиэтиленового касторового масла, такие как касторовое масло полиокси 35, гидрогенизированное касторовое масло полиокси 40 и т.д.; полиэтиленгликоль, особенно полиэтиленгликоли с низкой молекулярной массой, такие как ПЭГ 300 и ПЭГ 400, и производные полиэтиленгликоля, такие как каприловые/каприновые глицериды ПЭГ-8 (коммерчески доступны как LabrasolTM); алкилметилсульфоксиды, такие как ДМСО; пирролидоны, такие как 2-пирролидон и N-метил-2-пирролидон; и DMA. Многие солюбилизаторы также могут действовать как усилители абсорбции. В состав может быть включен один солюбилизатор или в него может быть включена смесь солюбилизаторов.

Подходящие эмульгаторы и соэмульгаторы включают, помимо прочего, те эмульгаторы и соэмульгаторы, которые описаны в отношении составов микроэмульсий. Смягчающие средства включают, например, пропиленгликоль, глицерин, изопропилмирилат, пропионат миристилового эфира полипропиленгликоля-2 (PPG-2) и тому подобное.

В составы также могут быть включены другие активные вещества, например, противовоспалительные средства, анальгетики, противомикробные средства, противогрибковые средства, антибиотики, витамины, антиоксиданты и солнцезащитные средства, обычно встречающиеся в солнцезащитных составах, включая, помимо прочего, антранилаты, бензофеноны (в частности, бензофенон-3), производные камфоры, циннаматы (например, октилметоксициннамат), дибензоилметаны (например,

бутилметоксидибензоилметан), п-аминобензойная кислота (ПАВА) и ее производные, а также салицилаты (например, октилсалиоилат).

В определенных составах для местного применения соединение по настоящему изобретению присутствует в количестве от примерно 0,25 мас.% до 75 мас.% состава, предпочтительно в диапазоне от примерно 0,25 мас.% до 30 мас.% состава, более предпочтительно в диапазоне от примерно 0,5 мас.% до 15 мас.% состава и наиболее предпочтительно в диапазоне от примерно 1,0 мас.% до 10 мас.% состава.

Композиции для местного применения на коже могут быть упакованы в подходящий контейнер, соответствующий ее вязкости и предполагаемому использованию потребителем. Например, лосьон или крем могут быть упакованы во флакон или шариковый аппликатор, или в аэрозольное устройство с пропеллентом, или в контейнер, снабженный насосом, подходящим для работы пальцем. Если композиция представляет собой крем, ее можно просто хранить в недеформируемой бутылочке или сжимаемом контейнере, например, в тубике или банке с крышкой. Композиция также может быть включена в капсулы.

Наборы

В данном документе также описаны наборы, например, наборы для терапевтических целей, включая наборы для модуляции старения и для лечения заболеваний, например, описанные в настоящем документе. Набор может содержать одно или несколько соединений, описанных в данном документе, и, необязательно, устройства для приведения клеток в контакт с соединениями по настоящему изобретению. Устройства включают шприцы, стенты и другие устройства для введения агента субъекту или нанесения его на кожу субъекта.

Кроме того, набор также может содержать компоненты для измерения фактора, например, измерения уровня NAD⁺, NADH или никотинамида, например, в образцах тканей.

Наборы могут включать наборы для диагностики вероятности наличия или развития заболеваний, связанных со старением, увеличением массы тела, ожирением, резистентностью к инсулину, диабетом, раком, их предшественниками или вторичными состояниями. Набор может содержать агент для измерения активности и/или уровня экспрессии NAD⁺, NADH, никотинамида и/или другого промежуточного соединения в пути утилизации NAD⁺.

Определения

Если в настоящем документе не определено иное, научные и технические термины, используемые в настоящей заявке, должны иметь значения, которые обычно понимаются средними специалистами в данной области техники. Как правило, номенклатура,

используемая в связи с химическими методами, методиками культуры клеток и тканей, молекулярной биологии, клеточной и онкологической биологии, нейробиологии, нейрохимии, вирусологии, иммунологии, микробиологии, фармакологии, генетики и химии белков и нуклеиновых кислот, описанными в настоящем документе, хорошо известны и широко используются в данной области.

Способы и методики настоящего описания, как правило, выполняются, если не указано иное, в соответствии с обычными способами, хорошо известными в данной области техники и описанными в различных общих и более конкретных ссылках, которые цитируются и обсуждаются в данном описании. См., например, «Principles of Neural Science», McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, «Intuitive Biostatistics», Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., «Molecular Cell Biology, 4th ed.», W. H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths et al., «Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.», W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); и Gilbert et al., «Developmental Biology, 6th ed.», Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000).

Используемые в данном документе химические термины, если здесь не указано иное, используются в соответствии с общепринятыми принципами в данной области техники, как показано в «The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms», Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985).

Все вышеизложенное, а также любые другие публикации, патенты и опубликованные заявки на патенты, упомянутые в настоящей заявке, специально включены в данный документ посредством ссылки. В случае противоречий преимущественную силу имеет настоящее описание, включая его конкретные определения.

В настоящем документе формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Использование слов «или» или «и» означает «и/или», если не указано иное.

Термин «около», используемый в данном документе в отношении измеримой величины, такой как количество, временная продолжительность и т.п., включает в себя само значение, а также включает отклонения до $\pm 10\%$ от указанного значения. Если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, свойства, такие как молекулярная масса, условия реакции и т.д., используемые в данном документе, следует понимать как модифицированные термином «около».

Термин «агент» используется в данном документе для обозначения химического соединения (такого как органическое или неорганическое соединение, смесь химических соединений), биологической макромолекулы (такой как нуклеиновая кислота, антитело, включая их части, а также гуманизированные, химерные и человеческие антитела и

моноклональные антитела, белок или его часть, например, пептид, липид, углевод), или экстракт, полученный из биологических материалов, таких как клетки бактерий и клетки или ткани, растений, грибов или животных (особенно млекопитающих). Агенты включают в себя, например, агенты, структура которых известна, и агенты, структура которых
5 неизвестна.

Термин «алкил» означает алифатическую углеводородную группу, которая может быть прямой или разветвленной и имеет от около 1 до около 6 атомов углерода в цепи. Термин «разветвленный» означает, что одна или более низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, присоединены к линейной алкильной цепи. Примеры алкильных групп
10 включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, н-пентил и 3-пентил. Более того, термин «алкил», используемый в описании, примерах и формуле изобретения, включает как незамещенные, так и замещенные алкильные группы, последняя из которых относится к алкильным фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или нескольких атомах углерода углеводородной основной цепи, включая
15 галогеналкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т. д.

Термин «ацил» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилС(О)-, предпочтительно алкилС(О)-.

Термин «ациламино» известен в данной области техники и относится к аминогруппе, замещенной ацильной группой, и может быть представлен, например, формулой
20 гидрокарбилС(О)NH-.

Термин «ацилокси» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилС(О)О-, предпочтительно алкилС(О)О-.

Термин «алкоксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной алкоксигруппой, и может быть представлен общей формулой алкил-О-алкил.

Термин «алкенил» означает алифатическую углеводородную группу, содержащую двойную углерод-углеродную связь и которая может быть прямой или разветвленной, содержащей от около 2 до около 6 атомов углерода в цепи. Конкретные алкенильные группы содержат от 2 до около 4 атомов углерода в цепи. Термин «разветвленный» означает, что одна или более низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, присоединены к линейной алкенильной цепи. Примеры алкенильных групп включают
30 этенил, пропенил, н-бутенил и изобутенил. Термин «алкенил» может также относиться к углеводородной цепи, содержащей от 2 до 6 атомов углерода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь и по меньшей мере одну тройную связь.

Термин «алкинил» относится к алифатической углеводородной группе, содержащей
35 тройную углерод-углеродную связь и которая может быть прямой или разветвленной,

содержащей от около 2 до около 6 атомов углерода в цепи. Конкретные алкинильные группы содержат от 2 до около 4 атомов углерода в цепи. Термин «разветвленный» означает, что одна или более низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, присоединены к линейной алкинильной цепи. Примеры алкинильных групп включают

5 этинил, пропинил, н-бутинил, 2-бутинил, 3-метилбутинил и н-пентинил.

Термин «алкокси» означает группы, содержащие от 1 до 8 атомов углерода прямой, разветвленной или циклической конфигурации, и их комбинации, присоединенные к исходной структуре через кислород. Примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси, циклогексилокси и тому подобное. Низший алкокси

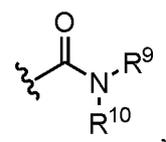
10 относится к группам, содержащим от одного до четырех атомов углерода. Для целей настоящей заявки алкокси также включает метилendiокси и этилендиокси, в которых каждый атом кислорода связан с атомом, цепью или кольцом, от которого метилendiокси или этилендиоксигруппа является подвесной, с образованием кольца. Так, например, фенил, замещенный алкокси, может представлять собой, например,



Термин «алкиламино» в контексте данного документа относится к аминогруппе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой.

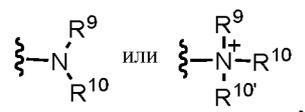
Термин «алкилтио» в контексте данного документа относится к тиольной группе, замещенной алкильной группой, и может быть представлен общей формулой алкилS-

20 Термин «амидо», используемый в настоящем документе, относится к группе



где R^9 и R^{10} каждый независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или R^9 и R^{10} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, составляют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

25 Термины «амин» и «амино» известны в данной области техники и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам и их солям, например, фрагменту, который может быть представлен



30 где R^9 , R^{10} и R^{10} , каждый независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или R^9 и R^{10} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, составляют

гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин «аминоалкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной аминогруппой.

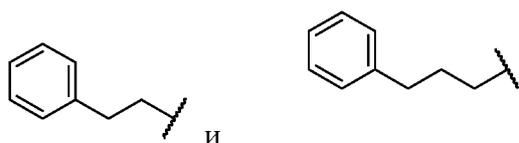
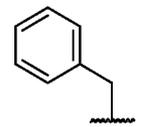
5 Термин «циклоалкил» означает неароматическую моно- или мультициклическую кольцевую систему, содержащую от около 3 до около 8 атомов углерода, предпочтительно от около 5 до около 7 атомов углерода, и которая может включать по меньшей мере одну двойную связь. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклофенил, антибициклопропан и син-трициклопропан.

10 Термин «циклоалкилалкил» относится к циклоалкил-алкил-группе, в которой циклоалкил и алкил имеют значения, определенные в данном документе. Примеры циклоалкилалкильных групп включают циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклопропилэтил, циклобутилэтил и циклопентилэтил. Алкильный радикал и циклоалкильный радикал могут быть необязательно замещены, как определено в
15 данном документе.

Термин «арил» означает ароматическую моноциклическую или мультициклическую (полициклическую) кольцевую систему, содержащую от 6 до около 19 атомов углерода или от 6 до около 10 атомов углерода, и включает арилалкильные группы. Кольцевая система арильной группы может быть необязательно замещена. Репрезентативные арильные
20 группы включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как фенил, нафтил, азуленил, фенантренил, антраценил, флуоренил, пиренил, трифениленил, хризенил и нафтаценил.

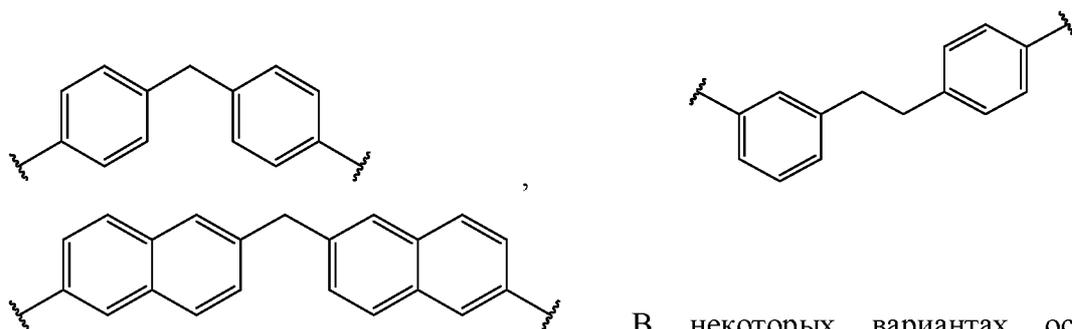
Термин «арилалкил» означает алкил, замещенный одной или несколькими арильными группами, где алкильные и арильные группы такие, как описано в данном документе. Одним конкретным примером является арилметильная или арилэтильная группа, в которой
25 одиночный или двухуглеродный спейсер присоединен к арильной группе, причем углеродный спейсер и арильная группа могут быть необязательно замещены, как описано в

данном документе. Иллюстративные арилалкильные группы включают



Термин «арилалкиларил» относится к группе арильной группы, замещенной одной или
30 несколькими арилалкильными группами, где арильная и алкильная группы такие, как описано в данном документе. Одним конкретным примером является арилметильная или

арилэтильная группа, в которой метильная или этильная группа присоединена к дополнительной арильной группе. Иллюстративные арилалкиларильные группы включают



и

5 арилалкиларильная группа может быть необязательно замещена, и в этом случае алкильная группа, любая из арильных групп или любая их комбинация может быть замещена, как описано в данном документе.

Термин «гетероарил» относится к ароматической моноциклической или мультициклической кольцевой системе, содержащей от около 5 до около 14 кольцевых атомов, предпочтительно от около 5 до около 10 кольцевых атомов, в которой один или несколько атомов в кольцевой системе представляют собой элемент(-ы), кроме углерода, например, азота, кислорода или серы. В случае мультициклической кольцевой системы только одно из колец должно быть ароматическим, чтобы кольцевую систему можно было определить как «гетероарил». Предпочтительные гетероарилы содержат от около 5 до 6 кольцевых атомов. Приставка аза, окса, тиа или тио перед гетероарилом означает, что по меньшей мере атом азота, кислорода или серы соответственно присутствует в качестве атома кольца. Атом азота гетероарила необязательно окисляется до соответствующего N-оксида. Типичные гетероарилы включают пиридил, 2-оксопиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, триазинил, фуранил, пирролил, тиофенил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, индолил, бензофуранил, бензотиофенил, индолинил, 2-оксоиндолинил, дигидробензофуранил, дигидробензотиофенил, индазолил, бензимидазолил, бензооксазолил, бензотиазолил, бензоизоксазолил, бензоизотиазолил, бензотриазолил, бензо[1,3]диоксолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, циннолинил, фталазинил, хиноксалинил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, бензо[1,2,3]триазинил, бензо[1,2,4]триазинил, 4H-хроменил, индолизинил, хинолизинил, баH-тиено[2,3-d]имидазолил, 1H-пирроло[2,3-b]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, пиразоло[1,5-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил, тиено[2,3-b]фуранил, тиено[2,3-b]пиридинил, тиено[3,2-b]пиридинил, фуоро[2,3-b]пиридинил, фуоро[3,2-b]пиридинил, тиено[3,2-d]пиримидинил, фуоро[3,2-d]пиримидинил, тиено[2,3-b]пиразинил, имидазо[1,2-a]пиразинил, 5,6,7,8-

тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразинил, 6,7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазинил, 2-оксо-2,3-дигидробензо[*d*]оксазолил, 3,3-диметил-2-оксоиндолил, 2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридинил, бензо[*c*][1,2,5]оксадиазолил, бензо[*c*][1,2,5]тиадиазолил, 3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазинил, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразинил, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразинил, 3-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-2(3Н)-ил и т.п.

Используемый в данном документе термин «гетероциклил» или «гетероцикл» относится к стабильному 3-18-членному кольцу (радикалу), которое состоит из атомов углерода и от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Для целей данной заявки гетероцикл может представлять собой моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные, мостиковые или спирокольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероцикле могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован; и кольцо может быть частично или полностью насыщенным. Примеры таких гетероциклов включают, без ограничения, азепинил, азоканил, пиранилдиоксанил, дитианил, 1,3-диоксоланил, тетрагидрофурил, дигидропирролидинил, декагидроизохинолил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, оксазолидинил, оксиранил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, тиазолидинил, тетрагидропиранил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид и тиаморфолинилсульфон. Дополнительные гетероциклы и гетероарилы описаны в Katritzky et al., eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Use of Heterocyclic Compounds*, Vol. 1-8, Pergamon Press, N.Y. (1984), которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления гетероцикл представляет собой неароматический гетероцикл. Термин «неароматический гетероцикл» означает неароматическую моноциклическую систему, содержащую от 3 до 10 атомов, предпочтительно от 4 до около 7 атомов углерода, в которой один или несколько атомов в кольцевой системе представляют собой элемент(-ы), отличный от углерода, например, азота, кислорода или серы. Типичные неароматические гетероциклические группы включают пирролидинил, 2-оксопирролидинил, пиперидинил, 2-оксопиперидинил, азепанил, 2-оксоазепанил, 2-оксооксазолидинил, морфолино, 3-оксоморфолино, тиоморфолино, 1,1-диоксотииоморфолино, пиперазинил, тетрагидро-2Н-оксазинил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин «моноциклический» указывает на молекулярную структуру, имеющую одно кольцо.

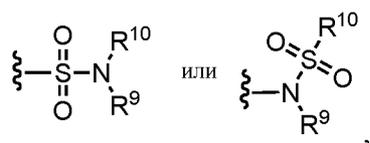
Используемый в данном документе термин «полициклический» или «мультициклический»

обозначает молекулярную структуру, имеющую два или более колец, включая, помимо прочего, конденсированные, мостиковые или спирокольца.

Термин «галоген» или «галоген» означает фтор, хлор, бром или йод.

5 Термин «сульфат» известен в данной области техники и относится к группе $-\text{OSO}_3\text{H}$ или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин «сульфонамидо» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общими формулами



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбил.

10 Термин «сульфоксид» известен в данной области техники и относится к группе $-\text{S}(\text{O})-$.

Термин «сульфонат» известен в данной области техники и относится к группе SO_3H или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин «сульфон» известен в данной области техники и относится к группе $-\text{S}(\text{O})_2-$.

15 Термин «замещенный» или «замещение» атома означает, что один или несколько атомов водорода в обозначенном атоме заменены выбранными из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не превышает. Следует понимать, что «замещение» или «замещенный» включает неявное условие, что такое замещение соответствует допустимой валентности замещаемого атома и заместителя, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения, например, которое не самопроизвольно

20 подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, элиминирование и т.д. Предполагается, что используемый в данном документе термин «замещенный» включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и

25 неароматические заместители органических соединений. Допустимые заместители могут быть одним или несколькими и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Для целей данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в данном документе, которые удовлетворяют валентности

30 гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящем документе, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как сложный тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амина, амидо,

амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамил, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области техники будет понятно, что фрагменты, замещенные в углеводородной цепи, сами могут быть замещены, если это необходимо.

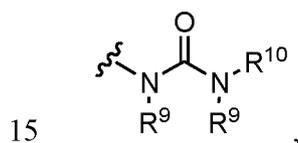
Термин «тиоалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной тиольной группой.

Термин «тиоэфир», используемый в данном документе, относится к группе $-C(O)SR^9$ или $-SC(O)R^9$

10 где R^9 представляет собой гидрокарбил.

Термин «тиоэфир», используемый в данном документе, эквивалентен простому эфиру, в котором кислород заменен серой.

Термин «мочевина» известен в данной области техники и может быть представлен общей формулой

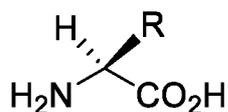


где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбил.

Используемый в данном документе термин «боковая цепь аминокислоты» или «боковая цепь» относится к характеризующему заместителю аминокислоты. Этот термин относится к заместителю, связанному с α -углеродом природной или не природной α -аминокислоты.

20 Например, характерные заместители некоторых встречающихся в природе аминокислот показаны в таблице 1.

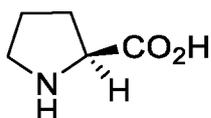
Таблица 1. Протеиногенные аминокислоты



Аминокислота	-R
Аланин	$-CH_3$
Аргинин	$-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$
Аспарагин	$-CH_2CONH_2$
Аспарагиновая кислота	$-CH_2CO_2NH_2$
Цистеин	$-CH_2SH$
Глутамин	$-(CH_2)_2CONH_2$
Глутаминовая кислота	$-(CH_2)_2CO_2H$

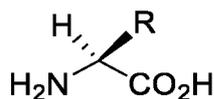
Глицин	-H
Гистидин	-CH ₂ (4-имидазолил)
Изолейцин	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
Лейцин	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
Лизин	-(CH ₂) ₄ NH ₂
Метионин	-(CH ₂) ₂ SCH ₃
Фенилаланин	-CH ₂ Ph
Серин	-CH ₂ OH
Треонин	-CH(CH ₃)OH
Триптофан	-CH ₂ (3-индолил)
Тирозин	-CH ₂ (4-гидроксифенил)
Валин	-CH(CH ₃) ₂

Другой встречающейся в природе аминокислотой является пролин, у которого α-боковая цепь заканчивается связью с атомом азота амина аминокислоты.



- 5 Некоторые неограничивающие примеры характеристики заместителей не встречающихся в природе аминокислот показаны в таблице 2:

Таблица 2. Не встречающиеся в природе аминокислоты



Аминокислота	-R
α-аминомасляная кислота	-CH ₂ CH ₃
Орнитин	-(CH ₂) ₃ NH ₂
Циклогексилаланин	-CH ₂ C ₆ H ₁₀
Циклопентилаланин	-CH ₂ C ₅ H ₈
Норвалин	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
Норлейцин	-(CH ₂) ₃ CH ₃

- 10 «Незамещенные» атомы содержат все атомы водорода, что определяется их валентностью. Когда заместителем является кето (т. е. = O), тогда в атоме заменяются два атома водорода. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений; под «стабильным

соединением» или «стабильной структурой» подразумевается соединение, которое является достаточно прочным, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси с полезной степенью чистоты и превращение в эффективный терапевтический агент.

5 Термин «необязательно замещенный» используется для обозначения того, что группа может иметь заместитель у каждого замещаемого атома группы (включая более одного заместителя на одном атоме), при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не превышает и идентичность каждого заместителя не зависит от других. До трех атомов Н в каждом остатке заменены алкилом, галогеном, галогеналкилом, гидроксидом, низшим алкокси, карбокситом, карбоалкоксидом (также называемым алкоксикарбонилем), карбоксамидом (также называемым алкиламинокарбонилем), циано, карбонилем, нитро, 10 амином, алкиламином, диалкиламином, меркапто, алкилтио, сульфоксидом, сульфеном, ациламином, амидино, фенилом, бензилом, гетероарилем, фенокси, бензилокси или гетероарилокси. «Незамещенные» атомы содержат все атомы водорода, что определяется их валентностью. Когда заместителем является кето ($\text{t. e.} = 0$), тогда в атоме заменяются два атома водорода. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том 15 случае, если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений; под «стабильным соединением» или «стабильной структурой» подразумевается соединение, которое является достаточно прочным, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси с полезной степенью чистоты и превращение в эффективный терапевтический агент.

20 В этой заявке используется терминология, связанная с функциями «защиты», «снятия защиты» и «защищенности». Такая терминология хорошо понятна специалистам в данной области техники и используется в контексте процессов, которые включают последовательную обработку рядом реагентов. В этом контексте защитная группа относится к группе, которая используется для маскировки функциональной группы во время стадии способа, на которой в противном случае она могла бы реагировать, но на 25 которой реакция нежелательна. Защитная группа предотвращает реакцию на этой стадии, но впоследствии может быть удалена, чтобы обнажить первоначальную функциональную группу. Удаление или «снятие защиты» происходит после завершения реакции или реакций, которым может помешать данная функциональная группа. Таким образом, когда 30 указана последовательность реагентов, как это происходит в способах, описанных в настоящем документе, специалист с обычной квалификацией может легко представить те группы, которые будут подходить в качестве «защитных групп». Подходящие для этой цели группы обсуждаются в стандартных учебниках в области химии, таких как Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York (1991), которые 35 полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Подразумевается, что термин «соединения по изобретению» и эквивалентные выражения охватывают соединения общей по формуле (I), по формуле (Ia), по формуле (IV), по формуле (IVa), по формуле (V) и по формуле (Va), как описано в настоящем документе, экспрессия которого включает пролекарства, фармацевтически приемлемые соли и сольваты, например гидраты, если это позволяет контекст. Аналогично, ссылка на промежуточные соединения, независимо от того, заявлены они сами или нет, подразумевает их соли и сольваты, если это позволяет контекст. Для ясности в тексте иногда указываются конкретные случаи, когда это позволяет контекст, но эти примеры носят чисто иллюстративный характер и не предназначены для исключения других случаев, когда это позволяет контекст.

Соединения по изобретению представляют собой соединения и производные на основе никотината/никотинамидрибоза. Типичные соединения включают производные никотинамида (Nam), никотиновой кислоты (NA), никотинамирибозы (NR), никотинового мононуклеотида (NMN) и мононуклеотида никотиновой кислоты (NaMN).

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению представляют собой цвиттер-ионы. Термин «цвиттер-ион» или «цвиттер-ионный», используемый в настоящем документе, относится к нейтральной молекуле как с положительными, так и с отрицательными электрическими зарядами. Цвиттер-ионы также можно назвать диполярными ионами или внутренними солями, которые отличаются от молекул, имеющих диполи в разных местах внутри молекулы. Альтернативно соединения по изобретению могут представлять собой ионные соединения, обладающие противоионом или противоионами. Примеры противоионов включают, помимо прочего, фторид, хлорид, бромид, йодид, формиат, ацетат, пропионат, бутират, глутамат, аспартат, аскорбат, бензоат, карбонат, цитрат, карбамат, глюконат, лактат, бромистый метил, метилсульфат, нитрат, фосфат, дифосфат, сукцинат, сульфонат, трифторметансульфонат, трихлорметансульфонат, трибромметансульфонат и трифторацетат. Соединения по изобретению могут существовать во множестве различных форм, таких как соединения, связанные с противоионами (например, сухие соли), а также в формах, которые не связаны с противоионами (например, водный раствор или органический раствор).

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к относительно нетоксичным солям присоединения неорганических и органических кислот и солям присоединения оснований соединений по настоящему изобретению. Эти соли можно получить *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений. В частности, соли присоединения кислоты могут быть получены путем отдельного взаимодействия очищенного соединения в его форме свободного основания с подходящей органической или неорганической

кислотой и выделения образовавшейся таким образом соли. Примеры солей присоединения кислоты включают гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, фосфат, нитрат, ацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилат, мезилат, глюкогептонат, лактиобионат, сульфаматы, малонаты, салицилаты, пропионаты, метилен-бис-*b*-гидроксинафтоаты, гентизаты, изетионаты, ди-*p*-толуойлтартрата, метансульфонаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, *p*-толуолсульфонаты, циклогексилсульфаматы и хинатеслаурилсульфонаты и т.п. (см., например, Berge et al., «Pharmaceutical Salts», *J. Pharm. Sci.*, 66:1-9 (1977) и Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-е изд., Mack Publishing Company, Easton, PA., 1985, стр. 1418, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки). Соли присоединения оснований также можно получить путем отдельного взаимодействия очищенного соединения в его кислотной форме с подходящим органическим или неорганическим основанием и выделения образовавшейся таким образом соли. Соли присоединения оснований включают фармацевтически приемлемые соли металлов и аминов. Подходящие соли металлов включают соли натрия, калия, кальция, бария, цинка, магния и алюминия. Подходящие соли присоединения неорганических оснований получают из оснований металлов, которые включают, например, гидрид натрия, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, гидроксид алюминия, гидроксид лития, гидроксид магния и гидроксид цинка. Подходящие соли присоединения аминных оснований получают из аминов, которые имеют достаточную основность для образования стабильной соли и предпочтительно включают те амины, которые часто используются в медицинской химии из-за их низкой токсичности и приемлемости для медицинского применения, такие как аммиак, этилендиамин, *N*-метилглюкамин, лизин, аргинин, орнитин, холин, *N,N'*-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, диэтаноламин, прокаин, *N*-бензилфенэтиламин, диэтиламин, пиперазин, трис(гидроксиметил)аминометан, гидроксид тетраметиламмония, триэтиланин, дибензиламин, эфенамин, дегидроабиетиламин, *N*-этилпиперидин, бензиламин, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, основные аминокислоты, например, лизин и аргинин, дициклогексиламин и тому подобное.

Термин «фармацевтически приемлемые пролекарства», используемый в данном документе, относится к тем пролекарствам соединений, полученных способом по настоящему изобретению, которые, в пределах адекватного медицинского решения, подходят для применения в контакте с тканями человека и низших животных с чрезмерной токсичностью, раздражением, аллергической реакцией и т.п., соизмеримыми с разумным

соотношением польза/риск и эффективными для предполагаемого применения, а также, где это возможно, цвиттер-ионные формы соединений по настоящему изобретению.

Термин «пролекарство» относится к соединениям, которые быстро трансформируются *in vivo* с получением исходного соединения приведенной выше по формуле, например, путем гидролиза в крови. Функциональные группы, которые могут быть быстро трансформированы путем метаболического расщепления *in vivo*, образуют класс групп, вступающих в реакцию с соединениями по настоящей заявке. Они включают, помимо прочего, такие группы, как алканоил (например, ацетил, пропионил, бутирил и т.п.), незамещенный и замещенный ароил (например, бензоил и замещенный бензоил), алкоксикарбонил (например, этоксикарбонил), триалкилсилил (например, такие как триметил- и триэтилсилил), моноэфиры, образованные дикарбоновыми кислотами (такими как сукцинил), и тому подобное. Из-за легкости, с которой метаболически расщепляемые группы соединений, полезных согласно данной заявке, расщепляются *in vivo*, соединения, несущие такие группы, действуют как пролекарства. Преимущество соединений, несущих метаболически расщепляемые группы, заключается в том, что они могут демонстрировать улучшенную биодоступность в результате повышенной растворимости и/или скорости абсорбции, придаваемой исходному соединению благодаря присутствию метаболически расщепляемой группы. Подробное обсуждение пролекарств представлено ниже: Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985); Methods in Enzymology, K. Widder et al, Ed., Academic Press, 42, p.309-396 (1985); A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, ed., Chapter 5; «Design and Applications of Prodrugs» p.113-191 (1991); Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgaard, 8, p.1-38 (1992); *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988); Nakeya et al, *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984); Higuchi et al., «Pro-drugs as Novel Delivery Systems», Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987), которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Примеры пролекарств включают, помимо прочего, ацетатные, формиатные и бензоатные производные спиртовых и аминных функциональных групп в соединениях по изобретению. Термин «сольват» относится к соединениям по настоящему изобретению в твердом состоянии, в которых молекулы подходящего растворителя включены в кристаллическую решетку. Подходящий растворитель для терапевтического введения является физиологически переносимым в введенной дозе. Примерами подходящих растворителей для терапевтического введения являются этанол и вода. Когда растворителем является вода, сольват называют гидратом. Фармацевтически приемлемые сольваты и гидраты могут включать соединение с одной или несколькими молекулами растворителя или воды, или от

1 до около 100, или от 1 до около 10, или от одной до около 2, 3 или 4 молекул растворителя или воды. Обычно сольваты образуются путем растворения соединения в соответствующем растворителе и выделения сольвата путем охлаждения или использования антирастворителя. Сольват обычно сушат или подвергают азеотропной перегонке в
5 условиях окружающей среды.

Соединения, описанные в данном документе, могут содержать один или несколько асимметричных центров и, таким образом, могут давать начало энантиомерам, диастереомерам и другим стереоизомерным формам. Каждый хиральный центр может быть определен с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-. Данная технология
10 предполагает включение всех возможных изомеров, а также их смесей, включая рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (R)- и (S)-, (-)- и (+)- или (D)- и (L)- изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием обычных методов. Когда соединения, описанные в данном документе, содержат олефиновые двойные связи или
15 другие центры геометрической асимметрии, и, если не указано иное, подразумевается, что соединения включают как E-, так и Z-геометрические изомеры. Аналогичным образом, также предполагается, что включены все таутомерные формы.

Эта технология также предусматривает «кватернизацию» любых основных азотсодержащих групп раскрытых в данном документе соединений. Основной азот может
20 быть кватернизирован любыми агентами, известными специалистам в данной области техники, включая, например, низшие алкилгалогениды, такие как метил, этил, пропил и бутилхлорид, бромиды и йодиды; диалкилсульфаты, включая диметил, диэтил, дибутил и диамилсульфаты; галогениды с длинной цепью, такие как децил, лаурил, миристил и стеарилхлориды, бромиды и йодиды; и аралкилгалогениды, включая бензил и
25 фенетилбромиды. Путем такой кватернизации можно получить водо- или маслорастворимые или диспергируемые продукты.

При характеристике некоторых заместителей указывается, что некоторые заместители могут объединяться с образованием колец. Если не указано иное, предполагается, что такие
30 кольца могут иметь различную степень ненасыщенности (от полностью насыщенной до полностью ненасыщенной), могут включать гетероатомы и могут быть замещены низшим алкилом или алкокси.

В настоящем документе термин «субъект» включает любого человека или животное, не являющееся человеком. Например, способы и композиции, описанные в настоящем документе, можно использовать для лечения субъекта (например, пациента),
35 нуждающегося в лечении кожного поражения или заболевания кожи. Субъектами могут

быть люди, нуждающиеся в лечении воспалений, солнечных повреждений или естественного старения.

«Терапевтически эффективное количество» означает количество соединений, раскрытых в настоящем документе, или другого активного агента, указанного в настоящем документе, которое при введении субъекту эффективно оказывает терапевтический эффект.

В настоящем документе «введение» относится к физическому введению композиции, содержащей терапевтическое средство, субъекту с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области техники. Предпочтительные пути введения описанных в данном документе терапевтических средств включают местный, пероральный, внутривенный, внутривнутрибрюшинный, внутримышечный, подкожный, спинальный или другие парентеральные пути введения. Введение также может быть выполнено, например, один раз, много раз и/или в течение одного или большего количества продолжительных периодов.

Используемые в данном документе термины «лечение», «лечащий», «лечить» и т.п. означают облегчение или уменьшение тяжести по меньшей мере одного симптома или показания, устранение причины симптомов либо на временной, либо на постоянной основе, или для получения полезных или желаемых клинических результатов. Полезные или желаемые клинические результаты включают, помимо прочего, облегчение симптомов; уменьшение степени состояния, нарушения или заболевания; стабилизация (т.е. не ухудшение) состояния, нарушения или заболевания; задержка начала или замедление прогрессирования состояния, нарушения или заболевания; улучшение состояния, нарушения или болезненного состояния; и ремиссию (частичную или полную), выявляемую или невыявляемую, или улучшение состояния, нарушения или заболевания. Лечение включает получение клинически значимого ответа без чрезмерных побочных эффектов. Лечение также включает продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью, если лечение не проводится. Лечение может привести к частичному ответу (PR) или полному ответу (CR).

Термин «предотвратить», используемый в настоящем документе, включает профилактическое лечение или лечение, которое предотвращает один или несколько симптомов или состояний заболевания, нарушения или состояний, описанных в настоящем документе (например, старение кожи). Лечение может быть начато, например, до («предконтактная профилактика») или после («постконтактная профилактика») события, которое предшествует началу заболевания, нарушения или состояний. Лечение, которое включает введение соединения по изобретению или его фармацевтической композиции, может быть однократным, кратковременным или постоянным. Вводимые дозы могут

варьироваться в ходе профилактического лечения.

Термин «способ лечения» означает улучшение или облегчение симптомов и/или эффектов, связанных с описанными в данном документе нарушениями. Используемое в данном документе понятие «лечение» пациента подразумевает профилактику.

- 5 Различные аспекты, описанные в данном документе, описаны более подробно в следующих подразделах.

ПРИМЕРЫ

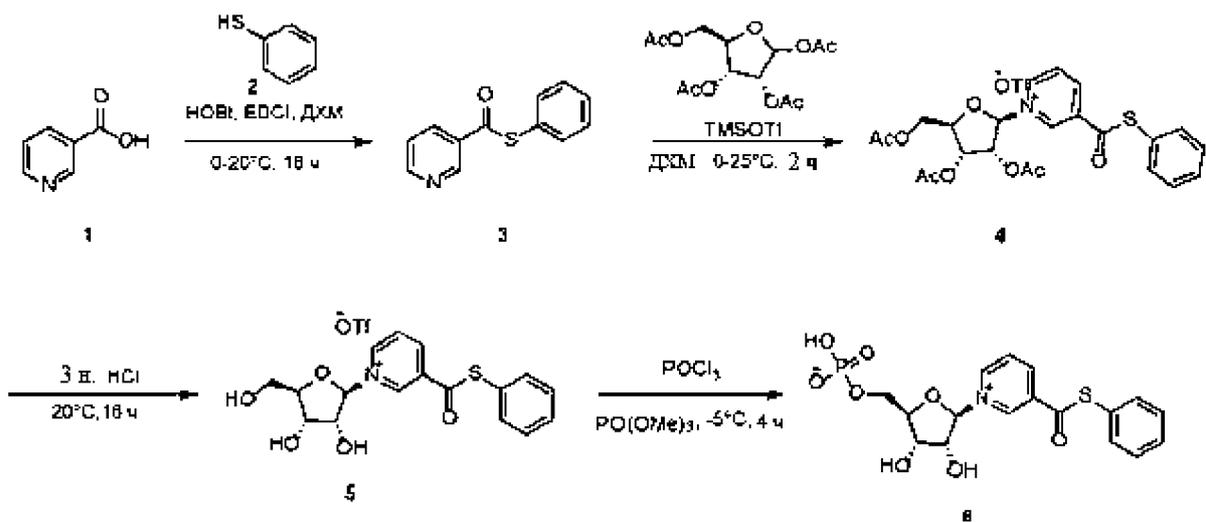
- 10 Теперь, когда изобретение в общих чертах описано, его будет легче понять со ссылкой на следующие примеры, которые включены исключительно в целях иллюстрации определенных аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения изобретения.

Пример 1: Получение типичных соединений согласно настоящему изобретению

Материалы и методы

- 15 Все коммерчески доступные химикаты и растворители реактивной чистоты использовали без дополнительной очистки, если не указано иное. Тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на пластинах силикагеля с использованием УФ-света (254 и 365 нм) для обнаружения или визуализации агентов. ВЭЖХ-хроматографию проводили на колонке с пористым графитом и углем с использованием Agilent 1269 Infinity11 в сочетании с InfinityLab LC/MSD. Спектры ЯМР получали при комнатной температуре с использованием спектрометра Bruker при частоте 400 МГц с использованием отдельно идентифицированных растворителей. Химические сдвиги (δ) указаны в частях на миллион (ppm) относительно сигналов растворителя [^1H -ЯМР: CDCl_3 (7,26 ppm), CD_3OD (3,30 ppm), $\text{DMSO}-d_6$ (2,49 ppm)]. Характеры сигналов обозначаются как s (синглет), d (дуплет), t (триплет), q (квартет), quin (квинтет), sex (секстет), sep (септет), m (мультиплет), br (широкий), dd (дуплет дублетов), dt (дуплет триплетов), td (триплет дублетов) и tt (триплет триплетов). Константы связи (J) указаны в Гц. ЖХ-МС-анализ проводился на приборе Agilent 1269 Infinity11 в сочетании с масс-спектрометром InfinityLab LC/MSD. Образцы ионизировали электрораспылением (ESI) в положительном режиме и записывали как m/z (относительная интенсивность) для молекулярного иона [M].

- 30 **Синтез никотинатных/никотинамидрибозидных соединений и их производных**
((2R,3S,4R,5R)-3,4-Дигидрокси-5-(3-((фенилтио)карбонил)тиридин-1-ий-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфат (6)



- К раствору никотиновой кислоты (**1**, 5 г, 40,61 ммоль, 3,40 мл, 1 экв.) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI) (10,12 г, 52,80 ммоль, 1,3 экв.) в дихлорметане (ДХМ) (50 мл) добавляли по каплям гидроксibenзотриазол (HOBT) (7,13 г, 52,80 ммоль, 1,3 экв.) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. с последующим добавлением по каплям бензолтиола (**2**, 6,180 г, 56,09 ммоль, 5,72 мл, 1,38 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 часов. ЖХМС (0-60 АВ/1,5 мин., RT =1,033 мин., 216,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта.
- 5 Смесь разбавляли ледяной водой (150 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (210 мл), сушили над сульфатом натрия (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Водную фазу гасили водн. гипохлоритом натрия (NaClO). Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат =
- 15 1 : 0 - 5 : 1) с получением S-фенил-пиридин-3-карботиоата (**3**, 7 г, 32,19 ммоль, выход 79,26%) в виде бесцветного масла. ЖХМС: t_R =0,861 мин, m/z = 216,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) = 9,25 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,82 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,26 (br d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,54 (br s, 5H), 7,45 - 7,41 (m, 1H).
- К раствору (3R,4R,5R)-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триил-триацетата (**3**, 4,69 г, 14,73 ммоль, 1,2 экв.) и трет-бутилникотината (2,2 г, 12,28 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли триметилсила трифторметансульфонат (TMSOTf) (1,36 г, 6,14 ммоль, 1,11 мл, 0,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. ЖХМС (0-60 АВ/1,5 мин., RT =0,915 мин., 474,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Смесь разбавляли ледяной водой (200 мл), затем нейтрализовали
- 25 до pH 6-7 насыщенным водным бикарбонатом натрия (NaHCO₃). Остаток экстрагировали

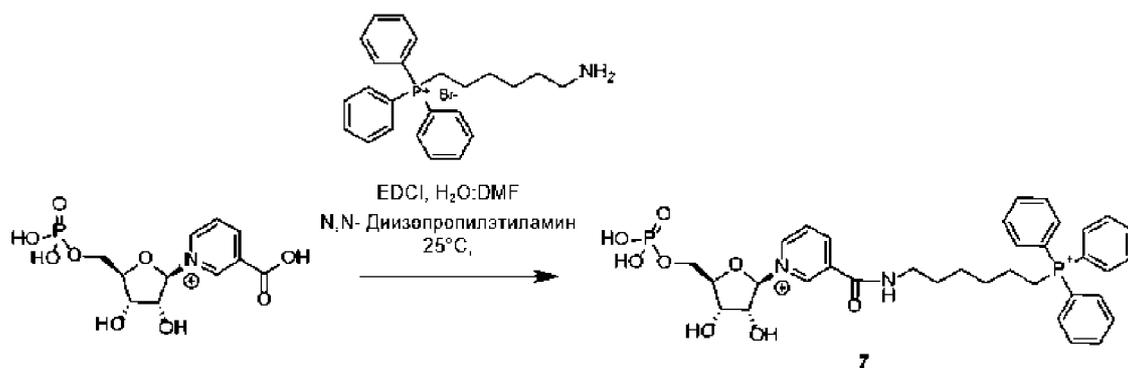
с помощью ДХМ (50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (250 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир : этилацетат = 1 : 0 - 0 : 1) с получением 1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((фенилтио)карбонил)пиридин-1-ия (**4**, 6 г, 12,64 ммоль, выход 90,74%) в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $t_R = 0,915$ мин, $m/z = 474,1$ ($\text{M}+\text{H}^+$). **^1H ЯМР** (400 МГц, CDCl_3) δ 9,58 - 9,50 (m, 2H), 9,09 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,50 - 8,40 (m, 1H), 7,51 (s, 5H), 6,69 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,55 - 5,48 (m, 1H), 5,36 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,77 - 4,70 (m, 1H), 4,60 - 4,41 (m, 2H), 2,20 - 2,12 (m, 9H).

1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-Диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((фенилтио)карбонил)пиридин-1-ий (**4**, 1 г, 2,11 ммоль, 1 экв.) суспендировали в хлористоводородной кислоте (HCl водн.) (3 М, 10 мл, 14,24 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. ЖХМС (0-60 АВ/1,5 мин., $\text{RT} = 0,741$ мин., 348,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка при 0°C. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, нейтральный) с получением 1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((фенилтио)карбонил)пиридин-1-ия (**5**, 300 мг, 809,43 мкмоль, выход 38,41%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $t_R = 0,727$ мин, $m/z = 348,0$ ($\text{M}+\text{H}^+$), **^1H ЯМР** (400 МГц, D_2O) δ 9,75 (с, 1H), 9,29 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H), 9,11 (ушир. д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,35 - 8,23 (м, 1H), 7,63 - 7,50 (м, 5H), 6,25 (д, $J = 3,9$ Гц, 1H), 4,51 - 4,41 (м, 2H), 4,36 - 4,29 (м, 1H), 4,08 - 3,99 (м, 1H), 3,90 - 3,82 (м, 1H).

К раствору 1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((фенилтио)карбонил)пиридин-1-ия (**5**, 100 мг, 287,03 мкмоль, 1 экв.) в триметилфосфите ($\text{PO}(\text{OMe})_3$) (1 мл) добавляли фосфорилхлорид (POCl_3) (0,6 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. ЖХМС (0-60 CD/2 мин., $\text{RT} = 0,412$ мин., 427,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Смесь доводили до $\text{pH} \sim 7$ водн. NaHCO_3 при 0°C, затем фильтровали с получением остатка. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, нейтральный) с получением ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-(3-((фенилтио)карбонил)пиридин-1-ий-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфата (**6**) в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $t_R = 0,412$ мин., $m/z = 427,9$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-Дигидрокси-5-((фосфоноксид)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((6-((трифенилфосфонил)гексил)карбамоил)тиридин-1-ий) (**7**)



3-Карбокси-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-((фосфоноокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий (1 ммоль) растворяли в смеси деионизированная вода:раствор DMF (1 М, 50:50) и последовательно добавляли диизопропилэтиламин (5 экв.) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (1 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 минут при температуре окружающей среды. В этот раствор (6-аминогексил)трифенилфосфония бромида гидробромид (1 экв., 1 М) в DMF медленно добавляли и перемешивали при 25⁰С. Ход реакции отслеживали посредством ЖХМС. После завершения реакции неочищенный продукт непосредственно очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeCN/H₂O). Очищенные фракции лиофилизировали с получением 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-((фосфоноокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((6-(трифенилфосфонио)гексил)карбамоил)пиридин-1-ия (7) в виде белого твердого вещества (приблизительно выход 45%).

ЖХМС: ЖХМС (1-99 АВ мл/мин., RT =5,757 мин., 679,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта.

Общий способ синтеза получения аналогов 7 показан на схеме 1 ниже.

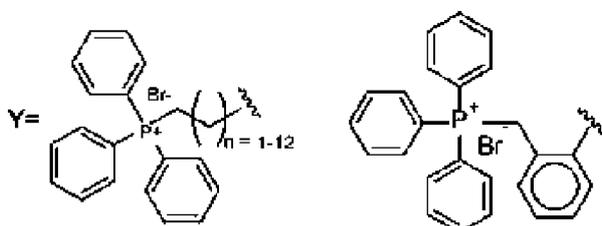
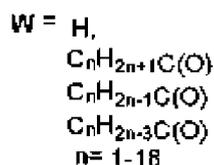
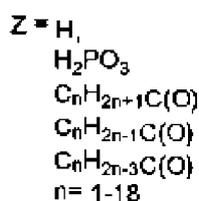
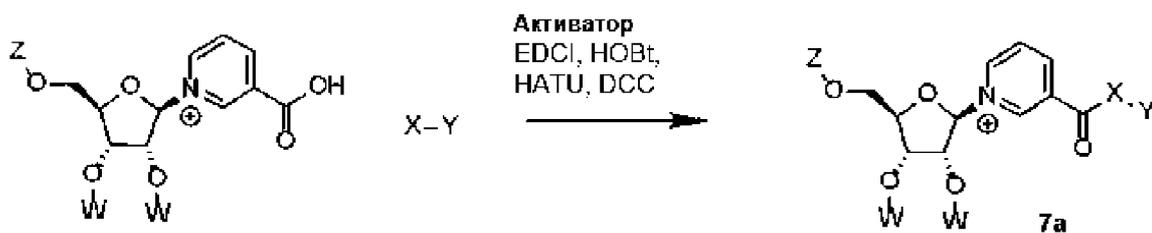
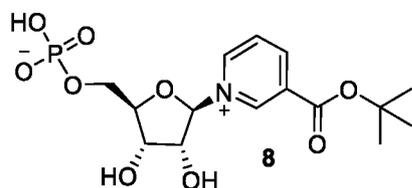


Схема 1. Способы синтеза для образования аналогов 7.

((2R,3S,4R,5R)-5-(3-(*трет*-Бутоксикарбонил)тиридин-1-ий-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфат (8)



5

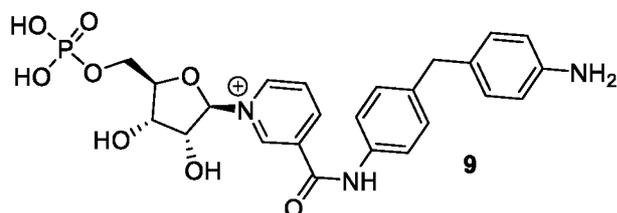
((2R,3S,4R,5R)-5-(3-(*трет*-Бутоксикарбонил)пиридин-1-ий-1-ил)-3,4-

дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфат (8) был образован с применением способа, как раскрыто для соединения 7. **ЖХМС:** $t_R = 0,660$ мин, $m/z = 392,2$ (M+H)⁺. **¹H**

ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 9,41 (s, 1H), 9,33 (d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 9,05 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,31 - 8,24 (m, 1H), 6,19 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,63 - 4,59 (m, 1H), 4,52 (t, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,44 - 4,39 (m, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,17 - 4,10 (m, 1H), 1,61 (s, 9H).

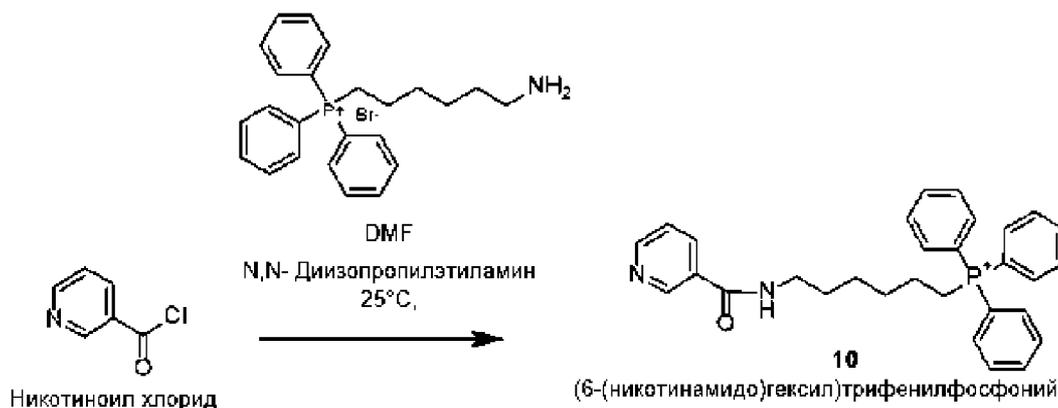
10

3-((4-(4-Аминобензил)фенил)карбамоил)-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-((фосфонокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)тиридин-1-ий (9)



3-((4-(4-Аминобензил)фенил)карбамоил)-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-((фосфонокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий (**9**) был образован с использованием способа, как раскрыто для соединения **7**. ЖХМС: $t_R = 16,34$ мин., $m/z = 516,15$ (M+H)⁺.

5 **6-(Никотинамидо)гексил)трифенилфосфоний (10)**



Никотиноилхлорид (1 экв.) растворяли в DMF (1 М) и последовательно добавляли диизопропилэтиламин (5 экв.) и (6-аминогексил)трифенилфосфония бромид гидробромид (1 экв.). Ход реакции отслеживали посредством ЖХМС. После завершения реакции реакцию смесь гасили 1 М HCl и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт непосредственно очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeCN/H₂O) с получением 6-(никотинамидо)гексил)трифенилфосфония (**10**) в виде белого твердого вещества с с приблизительным выходом 70%. ЖХМС: ЖХМС (1-99АВ, 1,0 мл/мин, RT =5,902 мин, 467,1 [M+H]⁺, ESI пол.) показал, что основной пик с желаемым продуктом был обнаружен. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,93 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,81 (m, 15H), 7,54 (s, 1H), 3,39 (m, 4H), 1,65 (m, 6H), 1,43 (m, 2H). Общий способ синтеза получения аналогов **10** показан на схеме 2 ниже.

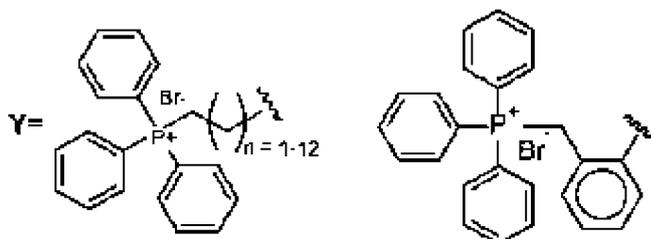
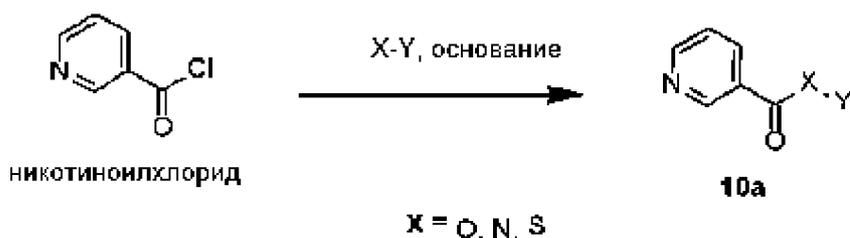
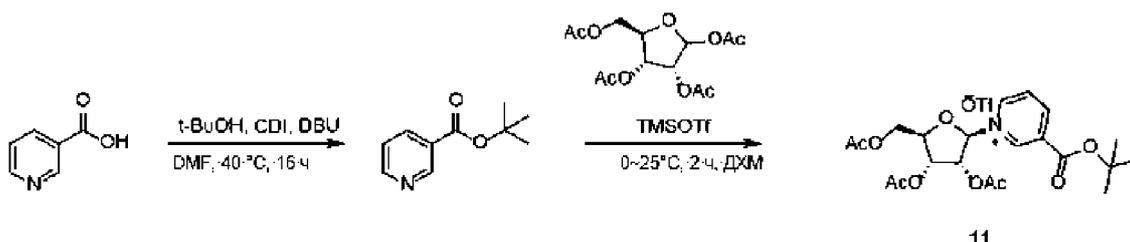


Схема 2. Способы синтеза для образования аналогов 10.

3-(трет-Бутоксикарбонил)-1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)тиридин-1-ий (11)



5 К раствору никотиновой кислоты (1 экв.) в DMF (50 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI) (1 экв.) в атмосфере N₂. После добавления смесь перемешивали при 40°C в течение 1 часа с последующим добавлением t-BuOH (2 экв.), и 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) (61 экв.). Полученную смесь перемешивали при

10 40°C в течение 16 часов. TLC (петролейный эфир : этилацетат = 0 : 1) показала обнаружение новой точки (R_f = 0,67). EA (100 мл) добавляли в смесь, раствор промывали с помощью 10% уксусной кислоты (20 мл), H₂O (50 мл) и водного 10% K₂CO₃ (50 мл), и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутилникотината (5 г, 27,90 ммоль, выход 68,69%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,11 - 8,97 (m, 1H), 8,85 - 8,73 (m, 1H), 8,29 - 8,16 (m, 1H), 7,62 - 7,47 (m, 1H), 1,55

15 (s, 9H).

К раствору (3R,4R,5R)-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триил-триацетата (1,2 экв.) добавляли *трет*-бутилникотинат (1 экв.) в ДХМ (30 мл) с TMSOTf (10,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС (0-60 АВ/1,5 мин., RT = 0,879

20 мин., 438,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта.

Остаток разбавляли ледяной водой (50 мл), и смесь нейтрализовали до pH 6~7 насыщенным водным NaHCO₃ (прибл. 15 мл). Остаток экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка.

- 5 Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат = 1 : 0 - 0 : 1) с получением 3-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (**11**) (**N-2-INT4**, 3 г, 6,76 ммоль, выход 40,38%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, D2O) δ 9,44 (s, 1H), 9,30 (d, *J* = 6,2 Гц, 1H), 9,05 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 8,42 - 8,33 (m, 1H), 6,70 (d, *J* = 3,4 Гц, 1H), 5,66 - 5,57 (m, 1H), 5,41 (t, *J* = 5,9 Гц, 1H), 4,77 - 4,70 (m, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (d, *J* = 7,1 Гц, 6H), 1,61 (s, 9H).

Общий способ синтеза получения аналогов **11** показан на схеме 3 ниже.

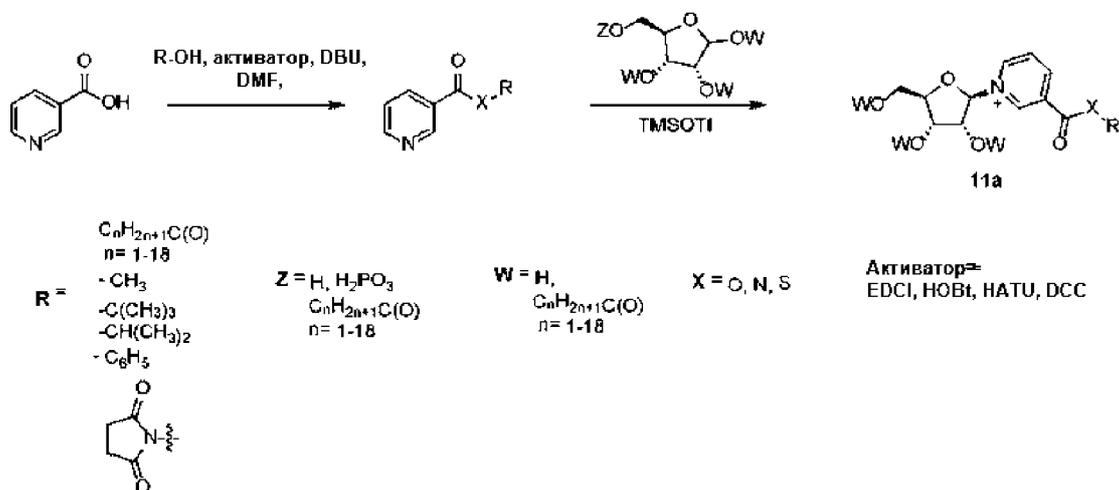
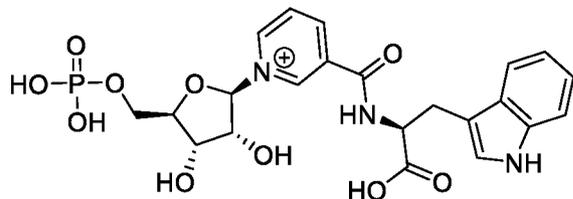


Схема 3. Способы синтеза для образования аналогов **11**.

- 15 **Синтез дополнительных никотинатных/никотинамидрибозидных соединений и их производных**

3-(((*S*)-1-Карбокси-2-(1*H*-индол-3-ил)этил)карбамоил)-1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-((фосфоноокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий

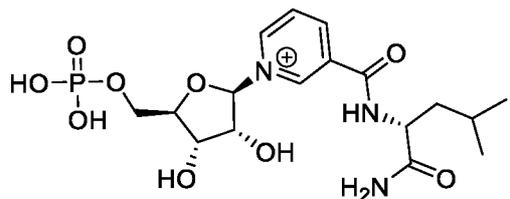


- 20 3-Карбокси-1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-((фосфоноокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий (1 ммоль) растворяли в смеси деионизированная вода:раствор DMF (1 М, 50:50) и диизопропилэтиламине (5 экв.) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (1 экв.) добавляли. Смесь перемешивают в течение 15 минут при температуре окружающей

среды. L-триптофан (1 экв., 1 М) в DMF затем медленно добавляли в раствор и перемешивали при 25⁰С. Ход реакции отслеживали посредством ЖХМС. После завершения реакции неочищенный продукт непосредственно очищают посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ. Очищенные фракции лиофилизировали с получением 3-(((S)-1-карбокси-

5 2-(1H-индол-3-ил)этил)карбамоил)-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-((фосфонокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия.

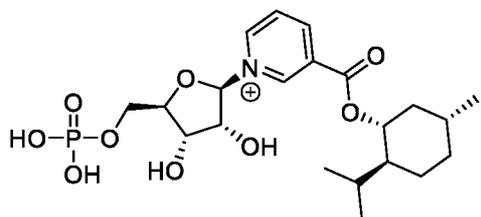
3-(((R)-1-Амино-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-((фосфонокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий



10 3-Карбокси-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-((фосфонокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий (1 ммоль) растворяли в смеси деионизированная вода:раствор DMF (1 М, 50:50) и диизопропилэтиламине (5 экв.) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (1 экв.) добавляли. Смесь перемешивают в течение 15 минут при температуре окружающей среды. (R)-2-Амино-4-метилпентанамид (1 экв., 1 М) в DMF затем медленно добавляли в

15 раствор и перемешивали при 25⁰С. Ход реакции отслеживали посредством ЖХМС. После завершения реакции неочищенный продукт непосредственно очищают посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ. Очищенные фракции лиофилизировали с получением 3-(((R)-1-амино-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамоил)-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-((фосфонокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия.

20 *1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-Дигидрокси-5-((фосфонокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-(((1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексил)окси)карбонил)пиридин-1-ий*



3-Карбокси-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-((фосфонокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий (1 ммоль) растворяли в смеси деионизированная вода:раствор DMF (1 М,

25 50:50) и диизопропилэтиламине (5 экв.) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (1 экв.) добавляли. Смесь перемешивают в течение 15 минут при температуре окружающей среды. Ментол (1 экв., 1 М) в DMF затем медленно добавляли в раствор и перемешивали при 25⁰С. Ход реакции отслеживали посредством ЖХМС. После завершения реакции неочищенный продукт непосредственно очищают посредством обращенно-фазовой

ВЭЖХ. Очищенные фракции лиофилизировали с получением 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-((фосфонокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((((1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексил)окси)карбонил)пиридин-1-ия.

Образование промежуточных соединений

- 5 Чтобы не отказываться от какой-либо теории, предлагаемый механизм реакции новой процедуры показан на схеме 4. Считается, что превращение NaMN в соединение **9** происходит через промежуточное соединение **9'**. Это подтверждено путем обработки NaMN только EDCI и N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA) (согласно новой процедуре), что приводило к получению промежуточного соединения **9'**. Данные ВЭЖХ показывают, что пик NAMN при $t_R = 14,8$ мин. сместился к $t_R = 18,5$ мин., что указывает на образование промежуточного соединения **9'**. Посредством обработки этой смеси с помощью 4,4'-метилendiанилин сдвигается $t_R = 18,5$ до нового амидного (**9**) пика $t_R = 16,34$ мин.

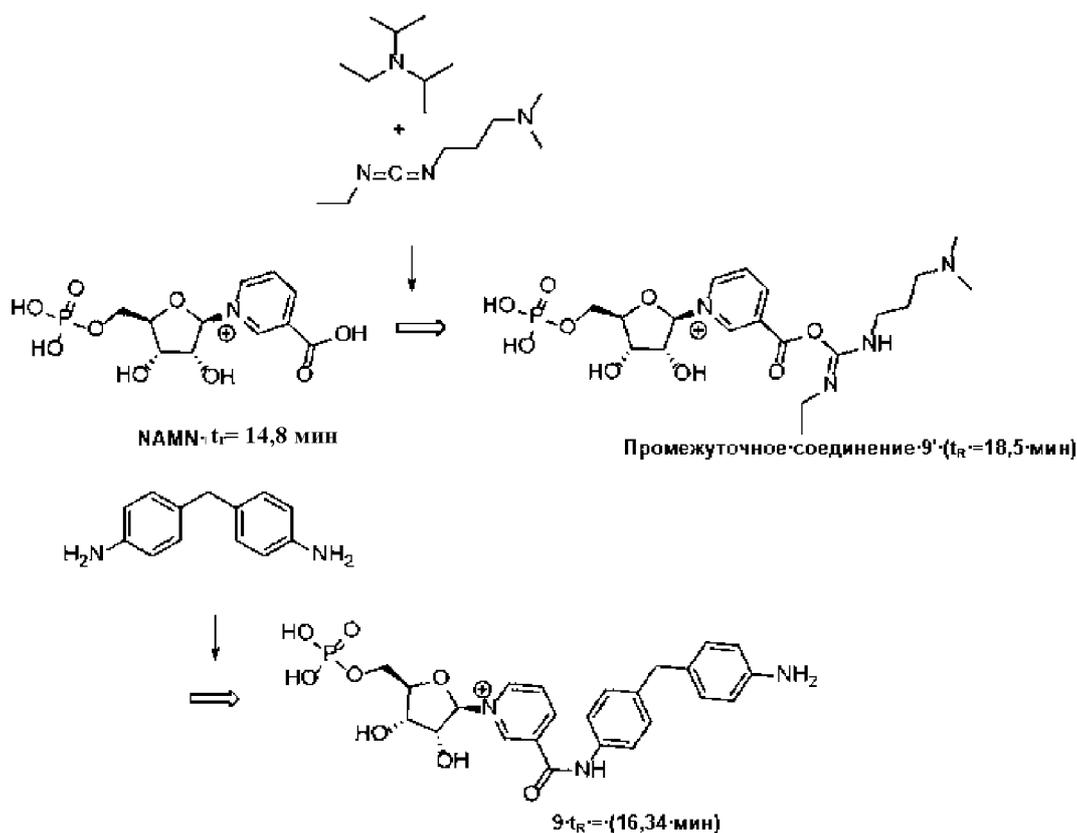
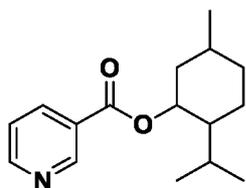


Схема 4. Предлагаемый механизм реакции способа по изобретению.

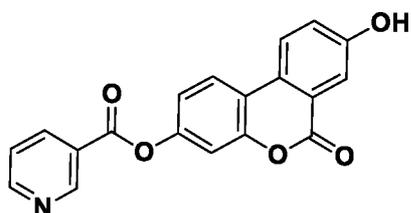
- 15 **Пример 2: Дополнительное получение типичных соединений согласно настоящему изобретению**

2-Изопропил-5-метилциклогексилникотинат



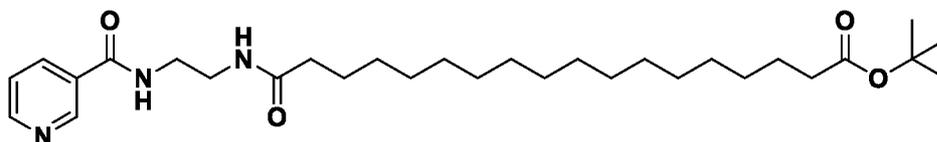
1 экв. гидрохлорида никотиноилхлорида растворяли в 0,1 М DMF и обрабатывали 1 экв. ментола при 0°С. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeCN/H₂O, 0,1% TFA) с
5 получением 2-изопропил-5-метилциклогексилникотината с выходом 94% в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $t_R = 0,727$ мин., $m/z = 262,0$ (M+H)⁺.

8-Гидрокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-3-илникотинат



К раствору 3,8-дигидрокси-6H-бензо[с]хромен-6-она (**1**, 330 мг, 1,45 ммоль, 1 экв.),
10 никотиноилхлорида (**2**, 1,29 г, 7,23 ммоль, 73,40 мкл, 5 экв., HCl) в MeCN (10 мл) добавляли DMAP (88,34 мг, 723,05 мкмоль, 0,5 экв.) и EDCI (554,43 мг, 2,89 ммоль, 2 экв.), TEA (585,32 мг, 5,78 ммоль, 805,12 мкл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 25°С в течение 48 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT = 0,456 мин., 334,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь фильтровали и
15 концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C8 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; В%: 20%-50%, 20 мин.) с получением 8-гидрокси-6-оксо-6H-бензо[с]хромен-3-илникотината (**N-16**, 11,2 мг, 32,26 мкмоль, выход 2,23%, чистота 96%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $t_R = 0,461$ мин, $m/z = 334,1$ (M+H)⁺.

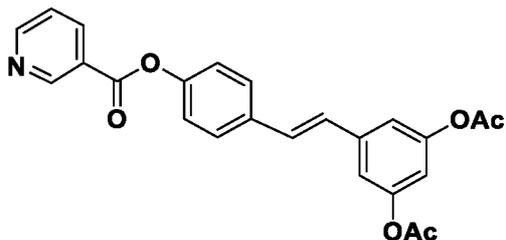
трет-Бутил-18-((2-(никотинамидо)этил)амино)-18-оксооктадеканоат



К раствору никотиновой кислоты (**1**, 10 г, 81,23 ммоль, 6,80 мл, 1 экв.) в ДХМ (50 мл), DMF (593,73 мг, 8,12 ммоль, 624,98 мкл, 0,1 экв.) добавляли оксалилдихлорид (20,62 г, 162,46 ммоль, 14,22 мл, 2 экв.) при 0°С. Смесь перемешивали при 25°С в течение 2 часов. TLC (петролейный эфир : этилацетат = 0 : 1) показала поглощение материала ($R_f = 0,0$), и была
25 обнаружена новая точка ($R_f = 0,26$). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением никотиноилхлорида (**2**, 10 г, 70,64 ммоль, выход

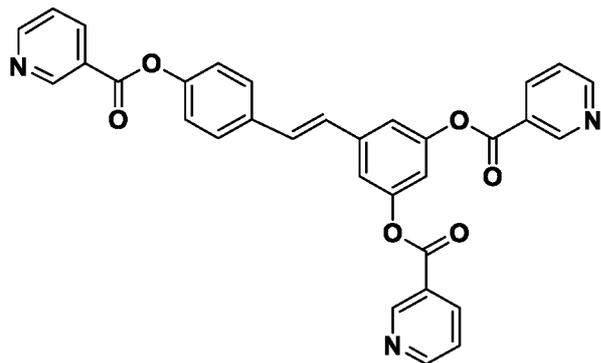
86,97%) в виде белого твердого вещества. К раствору никотиноилхлорида (**2**, 1 г, 5,62 ммоль, 6,80 мл, 1 экв., HCl), *трет*-бутил-(2-аминоэтил)карбамата (**3**, 900,00 мг, 5,62 ммоль, 882,35 мкл, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли Et₃N (1,14 г, 11,23 ммоль, 1,56 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1,5 мин., RT=0,319 мин., 266,2, [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O 80 мл и экстрагировали с помощью ДХМ 50 мл, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(2-(никотинамидо)этил)карбамата (**4**, 1,5 г, неочищенный) в виде желтого масла. К этому *трет*-бутил-(2-(никотинамидо)этил)карбамату (**4**, 1,5 г, 5,65 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли TFA (3,22 г, 28,27 ммоль, 2,09 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. ЖХМС (0-60 CD/1,5 мин., RT=0,338 мин., 166,4, [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-(2-аминоэтил)никотинамида (**5**, 900 мг, 5,45 ммоль, выход 96,36%) в виде желтого масла. К этой 18-(*трет*-бутокси)-18-оксооктадекановой кислоте (**6**, 471,08 мг, 1,27 ммоль, 1,05 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли по каплям NATU (552,42 мг, 1,45 ммоль, 1,2 экв.), DIEA (469,43 мг, 3,63 ммоль, 632,65 мкл, 3 экв.). После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. и затем *N*-(2-аминоэтил)никотинамид (**5**, 200 мг, 1,21 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1,5 мин., RT = 0,726 мин., 518,4, [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Остаток разбавляли с помощью H₂O (60 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ 100 мл (60 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150×40 мм×15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 80%-100%, 15 мин.) с получением *трет*-бутил-18-((2-(никотинамидо)этил)амино)-18-оксооктадеканоата (**N-10**, 185 мг, 352,03 мкмоль, выход 29,08%, чистота 98,52%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: t_R = 0,724 мин, m/z = 518,5 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,08 (s, 1H), 8,70 (br d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,16 (br d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 6,51 (br t, J = 5,3 Гц, 1H), 3,63 - 3,49 (m, 4H), 2,19 (t, J = 7,5 Гц, 4H), 1,61 - 1,51 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,23 (br t, J = 13,3 Гц, 24H).

(E)-5-(4-(Никотиноилокси)стирил)-1,3-фенилендиацетат



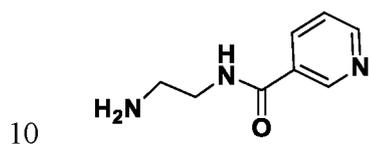
К раствору (E)-5-(4-гидроксистирил)бензол-1,3-диола (1, 1 г, 4,38 ммоль, 1 экв.) в Py (5 мл) добавляли Ac₂O (2,68 г, 26,29 ммоль, 2,47 мл, 6 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. ЖХМС (5-95 AB/1 мин., RT=0,570 мин., 355,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым MS. Продукт получали после осаждения в 50 мл воды, фильтрации и двух последовательных промывок водой с получением (E)-5-(4-ацетоксистирил)-1,3-фенилендиацетата (2, 1,5 г, 4,23 ммоль, выход 96,62%) в виде желтого твердого вещества. В этот раствор (E)-5-(4-ацетоксистирил)-1,3-фенилендиацетата (2, 3 г, 8,47 ммоль, 1 экв.), (E)-5-(4-гидроксистирил)бензол-1,3-диола (1, 966,17 мг, 4,23 ммоль, 0,5 экв.) в ДМСО (20 мл) добавляли K₂CO₃ (1,17 г, 8,47 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС (5-95 AB/1 мин., RT=0,519 мин., 312,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (150 мл) и экстрагировали с помощью EA (150 мл × 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат = 1 : 0 - 0 : 1) с получением (E)-5-(4-гидроксистирил)-1,3-фенилендиацетата (3, 2,6 г, 8,32 ммоль, выход 98,33%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: RT=0,519 мин., m/z=312,2 [M+H]⁺ В этот раствор (E)-5-(4-гидроксистирил)-1,3-фенилендиацетата (3, 3 г, 9,61 ммоль, 1 экв.), никотиноилхлорида (4, 1,71 г, 9,61 ммоль, 1 экв., HCl) в ДХМ (50 мл) добавляли TEA (2,92 г, 28,82 ммоль, 4,01 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. ЖХМС (5-95 AB/1 мин., RT=0,548 мин., 418,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым MS. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат = 1 : 0 - 1 : 1) с получением (E)-5-(4-(никотиноилокси)стирил)-1,3-фенилендиацетата (N-39-INT4, 1 г, 2,34 ммоль, выход 24,33%, чистота 97,54%) в виде белого твердого вещества. QC от N-39-INT4. ЖХМС: RT=0,556 мин, m/z=418,3 (M+H)⁺ 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,34 - 9,24 (m, 1H), 8,89 - 8,79 (m, 1H), 8,61 - 8,50 (m, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,28 - 7,01 (m, 6H), 2,32 - 2,26 (m, 6H)

(E)-5-(4-(никотиноилокси)стирил)-1,3-фенилендиникотинат



3 экв. гидрохлорида никотиноилхлорида растворяли в 0,1 М DMF и обрабатывали 1 экв. ресвератола при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeCN/H₂O, 0,1% TFA) с получением (E)-5-(4-(никотиноилокси)стирил)-1,3-фенилендиникотината с выходом 91% в виде белого твердого вещества. ЖХМС: t_R = 0,9 мин., m/z = 544,0 (M+H)⁺.

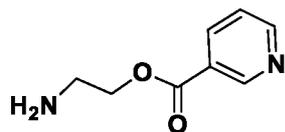
N-(2-Аминоэтил)никотинамид



К раствору никотиноилхлорида (1, 5 г, 28,09 ммоль, 6,80 мл, 1 экв., HCl), трет-бутил-(2-аминоэтил)карбамата (2, 4,50 г, 28,09 ммоль, 4,41 мл, 1 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли Et₃N (5,68 г, 56,17 ммоль, 7,82 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1,5 мин., RT = 0,311 мин., 266,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O 200 мл и экстрагировали с помощью ДХМ 150 мл, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(2-(никотинамидо)этил)карбамата (3, 7 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. В этот раствор трет-бутил-(2-(никотинамидо)этил)карбамата (3, 7 г, 26,38 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли TFA (15,04 г, 131,92 ммоль, 9,77 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 часа. ЖХМС (0-60 CD/1,5 мин., RT = 0,309 мин., 166,4 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие 0,1% TFA) с получением N-(2-аминоэтил)никотинамида (N-13, 4 г, 14,30 ммоль, выход 54,22%, чистота 99,85%, TFA) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: t_R = 0,331 мин, m/z = 166,4 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,07 (br s, 1H), 8,93 (br s, 1H), 8,78 (br d, J = 4,4 Гц, 1H), 8,37 - 8,27 (m, 1H),

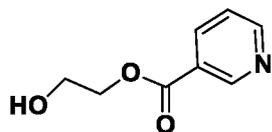
7,94 (br s, 2H), 7,68 - 7,58 (m, 1H), 3,59 - 3,49 (m, 2H), 3,07 - 2,98 (m, 2H)

2-Аминоэтилникотинат



К раствору никотиноилхлорида (**1**, 2 г, 11,23 ммоль, 1 экв., HCl) в ДХМ (50 мл) добавляли
5 *трет*-бутил-(2-гидроксиэтил)карбамат (**1A**, 1,81 г, 11,23 ммоль, 1,74 мл, 1 экв.) и ТЕА (2,27
г, 22,47 ммоль, 3,13 мл, 2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов.
ЖХМС (5-95 АВ/1,5 мин., RT=0,448 мин., 267,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик
с необходимым МС. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном
давлении с получением 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этилникотината (**2**, 2,7 г, 10,14
10 ммоль, выход 90,25%) в виде желтого твердого вещества. В этот раствор 2-((*трет*-
бутоксикарбонил)амино)этилникотината (**2**, 2,7 г, 10,14 ммоль, 1 экв.) в диоксане (12 мл)
добавляли HCl/диоксан (4 М, 12 мл, 4,73 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в
течение 2 часов. ЖХМС (0-60 CD/1,5 мин., RT=0,436 мин., 167,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.)
показала основной пик с необходимым МС. Реакционную смесь фильтровали и
15 концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали
посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 (250 × 70 мм, 10
мкм); подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; градиент: 0%-20% В в течение 12 мин.) с
получением 2-аминоэтилникотината (**N-28-IN3**, 2,8 г, 16,12 ммоль, чистота 95,7%) в виде
белого твердого вещества. ЖХМС: RT=0,388 мин, m/z =167,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц,
20 MeOD) δ 9,46 (s, 1H), 9,07 - 8,95 (m, 2H), 8,07 (br s, 1H), 4,73 - 4,63 (m, 2H), 3,49 - 3,40 (m,
2H)

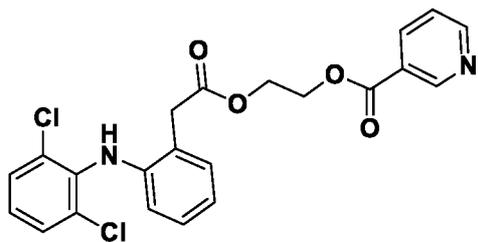
2-Гидроксиэтилникотинат



К раствору никотиновой кислоты (5 г, 40,61 ммоль, 3,40 мл, 1 экв.), этан-1,2-диола (**2**, 5,04
25 г, 81,23 ммоль, 4,54 мл, 2 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли EDCI (11,68 г, 60,92 ммоль, 1,5
экв.), DMAP (992,35 мг, 8,12 ммоль, 0,2 экв.), ТЕА (4,11 г, 40,61 ммоль, 5,65 мл, 1 экв.).
Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС (0-60 АВ/1 мин., RT=0,327 мин.,
168,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта.
Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с
30 получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂,
петролейный эфир: этилацетат=1:0 - 0:1). Затем остаток очищали посредством

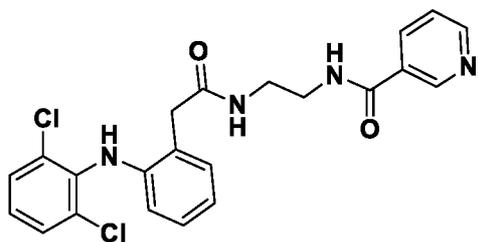
препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 250 × 50 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; В%: 0%-25%, 13 мин.) с получением 2-гидроксиэтилникотината (N-20-INT3, 3,8 г, 22,41 ммоль, выход 55,17%, чистота 98,56%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $t_R = 0,326$ мин, $m/z = 168,1$ (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) 9,32 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 8,97 - 8,89 (m, 1H), 8,87 - 8,77 (m, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 1H), 4,52 - 4,42 (m, 2H), 3,96 - 3,85 (m, 2H).

2-(2-(2-((2,6-Дихлорфенил)амино)фенил)ацетокси)этилникотинат



К раствору диклофенака (1 экв.), 2-гидроксиэтилникотината (2 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли EDCI (1,5 экв.), DMAP (0,2 экв.), TEA (1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат=1:0 - 0:1). Затем остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 250 × 50 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; В%: 0%-25%, 13 мин.) с получением 2-(2-(2-((2,6-дихлорфенил)амино)фенил)ацетокси)этилникотината (выход 81%, чистота 98%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $t_R = 0,82$ мин., $m/z = 467$ (M+23)⁺.

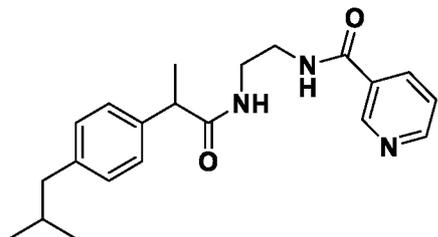
N-(2-(2-(2-((2,6-Дихлорфенил)амино)фенил)ацетамидо)этил)никотинамид



К раствору диклофенака (1 экв.), N-(2-аминоэтил)никотинамида (2 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли EDCI (1,5 экв.), DMAP (0,2 экв.), TEA (1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат=1:0 - 0:1). Затем остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 250 × 50 мм × 10 мкм; подвижная

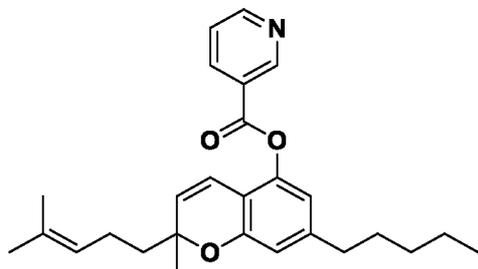
фаза: [вода (HCl)-ACN]; В%: 0%-25%, 13 мин.) с получением N-(2-(2-(2-((2,6-дихлорфенил)амино)фенил)ацетиламино)этил)никотинамида (выход 88%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $t_R = 8,1$ мин., $m/z = 444$ (M+H)⁺.

N-(2-(2-(4-Изобутилфенил)пропанамидо)этил)никотинамид



5 К раствору ибупрофена (1 экв.), N-(2-аминоэтил)никотинамида (2 экв.) в DMF (10 мл) добавляли EDCI (1,5 экв.), DMAP (0,2 экв.), TEA (1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с
10 получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [вода (HCl)-ACN]; В%: 0%-25%, 13 мин.) с получением N-(2-(2-(4-изобутилфенил)пропанамидо)этил)никотинамида (выход 82%, чистота 98%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $t_R = 9,8$ мин., $m/z = 354$ (M+H)⁺.

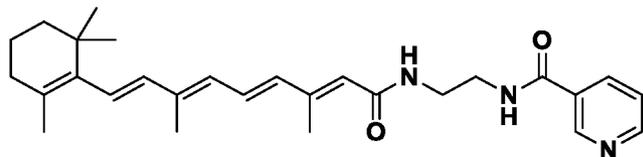
2-Метил-2-(4-метилпент-3-ен-1-ил)-7-пентил-2H-хромен-5-илникотинат



15 К раствору каннабихромена (1 экв.), никотиновой кислоты (2 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли EDCI (1,5 экв.), DMAP (0,2 экв.), TEA (1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с
20 получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат=1:0 - 0:1). Затем остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex luna C18 250 × 50 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; В%: 0%-25%, 13 мин.) с получением 2-метил-2-(4-метилпент-3-ен-1-ил)-7-пентил-2H-хромен-5-илникотината (выход 84%, чистота 99%) в виде белого
25 твердого вещества. ЖХМС: $t_R = 12,7$ мин., $m/z = 420$ (M+H)⁺.

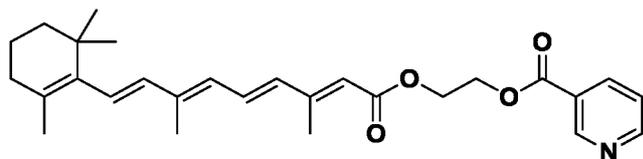
N-(2-((2E,4E,6E,8E)-3,7-Диметил-9-(2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)нона-2,4,6,8-

тетраенамидо)этил)никотинамид



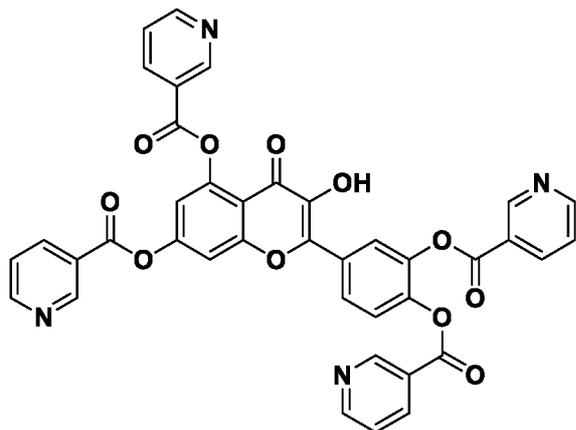
К раствору ретиноевой кислоты (1 экв.), N-(2-аминоэтил)никотинамида (2 экв.) в DMF (10 мл) добавляли EDCI (1,5 экв.), DMAP (0,2 экв.), TEA (1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [вода (HCl)-ACN]; В%: 0%-25%, 13 мин.) с получением N-(2-((2E,4E,6E,8E)-3,7-диметил-9-(2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)нона-2,4,6,8-тетраенамидо)этил)никотинамида (выход 86%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $t_R = 7,1$ мин., $m/z = 450$ (M+H)⁺.

2-(((2E,4E,6E,8E)-3,7-Диметил-9-(2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)нона-2,4,6,8-тетраеноил)окси)этилникотинат



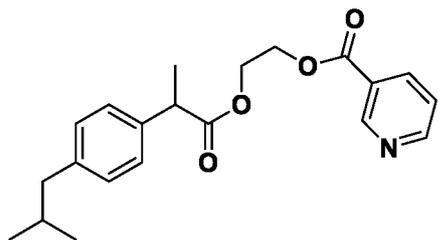
К раствору ретиноевой кислоты (1 экв.), 2-гидроксиэтилникотината (2 экв.) в DMF (10 мл) добавляли EDCI (1,5 экв.), DMAP (0,2 экв.), TEA (1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [вода (HCl)-ACN]; В%: 0%-25%, 13 мин.) с получением N-(2-((2E,4E,6E,8E)-3,7-диметил-9-(2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)нона-2,4,6,8-тетраенамидо)этил)никотинамида (выход 86%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $t_R = 12,7$ мин., $m/z = 449$ (M+H)⁺.

2-(3,4-бис(Никотиноилокси)фенил)-3-гидрокси-4-оксо-4Н-хромен-5,7-диилдиникотинат



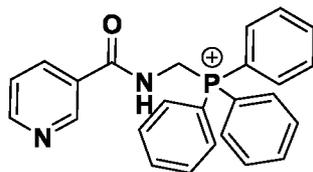
К раствору галлокатехола (1 экв.), никотиновой кислоты (5 экв.) в DMF (10 мл) добавляли EDCI (6 экв.), DMAP (0,2 экв.), TEA (10 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [вода (HCl)-ACN]; В%: 0%-25%, 13 мин.) с получением 2-(3,4-бис(никотиноилокси)фенил)-3-гидрокси-4-оксо-4Н-хромен-5,7-диилдиникотината (выход 76%, чистота 96%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $t_R = 0,5$ мин., $m/z = 723$ (M+H)⁺.

2-((2-(4-Изобутилфенил)пропаноил)окси)этилникотинат



К раствору ибупрофена (1 экв.), 2-гидроксиэтилникотината (2 экв.) в DMF (10 мл) добавляли EDCI (1,5 экв.), DMAP (0,2 экв.), TEA (1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [вода (HCl)-ACN]; В%: 0%-25%, 13 мин.) с получением 2-((2-(4-изобутилфенил)пропаноил)окси)этилникотината (выход 86%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $t_R = 9,5$ мин., $m/z = 356$ (M+H)⁺.

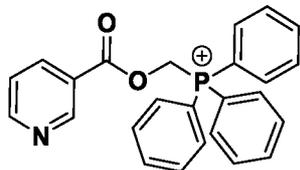
(Никотинамидометил)трифенилфосфоний



К раствору *N*-(гидроксиметил)никотинамида (1, 200 мг, 1,31 ммоль, 2 экв.) в толуоле (5 мл) и HCl (12 М, 54,77 мкл, 1 экв.) добавляли PPh₃ (189,62 мг, 722,97 мкмоль, 1,1 экв.) одной порцией. Смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT = 0,402 мин., 397,2 [M]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым продуктом. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; В%: 10%-40%, 8 мин.) с получением (никотинамидометил)трифенилфосфония (N-22, 13,9 мг, 33,48 мкмоль, выход

5,09%, чистота 95,72%) в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $t_R = 0,402$ мин, $m/z = 397,2$ (M)⁺ **¹H ЯМР** (400 МГц, MeOD) 9,11 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 9,00 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,82 - 8,76 (m, 1H), 8,20 - 8,12 (m, 1H), 7,97 - 7,86 (m, 9H), 7,81 - 7,73 (m, 6H), 5,55 (d, $J = 4,6$ Гц, 2H).

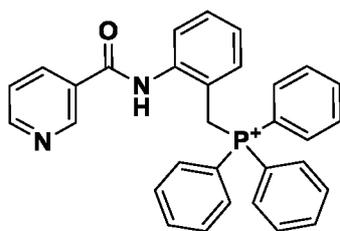
((Никотиноилокси)метил)трифенилфосфоний



5 К раствору никотиноилхлорида (**1**, 200 мг, 1,41 ммоль, 487,46 мкл, 2 экв.), (гидроксиметил)трифенилфосфония хлорида (**2**, 232,26 мг, 706,44 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли Py (279,40 мг, 3,53 ммоль, 285,10 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. **ЖХМС** (5-95 AB/1 мин., $R_T = 0,427$ мин., 398,2 [M]⁺, ИЭР пол.)

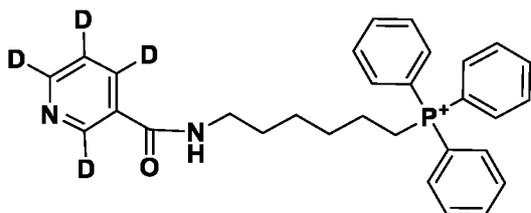
10 показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; В%: 18%-48%, 8 мин.) с получением ((никотиноилокси)метил)трифенилфосфония (**N-23**, 38,10 мг, 89,54 мкмоль, выход 12,67%, чистота 93,63%) в виде бесцветного масла. **ЖХМС**: $t_R = 0,441$ мин, $m/z = 398,2$ (M)⁺ **¹H ЯМР** (400 МГц, MeOD) 9,24 (s, 1H), 9,12 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,95 - 8,88 (m, 1H), 8,25 - 8,19 (m, 1H), 8,02 - 7,91 (m, 9H), 7,87 - 7,81 (m, 6H), 6,49 (d, $J = 4,6$ Гц, 2H).

(2-(Никотинамидо)бензил)трифенилфосфоний



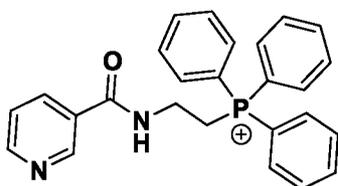
20 1 экв. никотиноилхлорида гидрохлорида растворяли в 0,1 М DMF и обрабатывали с помощью 1 экв. (2-аминобензил)трифенилфосфония бромиды при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeCN/H2O, 0,1% TFA) с получением (2-(никотинамидо)бензил)трифенилфосфония с выходом 94% в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $t_R = 5,0$ мин., $m/z = 473$ (M)⁺.

(6-(Никотинамидо-2,4,5,6-D4)гексил)трифенилфосфоний



К раствору 2,4,5,6-тетрадейтериопиридин-3-карбоновой кислоты (**4**, 200 мг, 1,57 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли DIEA (609,94 мг, 4,72 ммоль, 822,02 мкл, 3 экв.) и NATU (717,79 мг, 1,89 ммоль, 1,2 экв.), смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин., затем (6-аминогексил)трифенилфосфоний (**3**, 570,21 мг, 1,57 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1,5 мин., RT=0,576 мин., 471,3, [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь разбавляли с помощью 1 М HCl (100 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150×40 мм×15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 15%-45%, 10 мин.) с получением трифенил-[6-[(2,4,5,6-тетрадейтериопиридин-3-карбонил)амино]гексил]фосфония (420 мг, 890,61 мкмоль, выход 56,62%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: t_R = 0,433 мин., m/z = 471,2 (M+H)⁺.

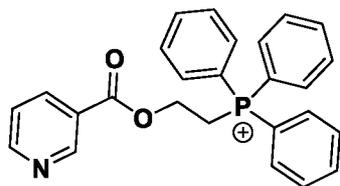
(2-(Никотинамидо)этил)трифенилфосфония хлорид



К раствору *трет*-бутил-(2-бромэтил)карбамата (1 г, 4,46 ммоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли PPh₃ (1,23 г, 4,69 ммоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при 85°C в течение 16 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT = 0,353 мин., 306,3 [M]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие 0,1% FA, 100% воды) с получением (2-аминоэтил)трифенилфосфония (300 мг, 705,05 мкмоль, выход 15,80%, чистота 72%) в виде желтого масла. К этому раствору никотиновой кислоты (40,18 мг, 326,41 мкмоль, 27,34 мкл, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли NATU (148,93 мг, 391,70 мкмоль, 1,2 экв.), DIEA (126,56 мг, 979,24 мкмоль, 170,57 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин., затем (2-аминоэтил)трифенилфосфоний (**3**, 100 мг, 326,41 мкмоль, 1 экв.) добавляли. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT

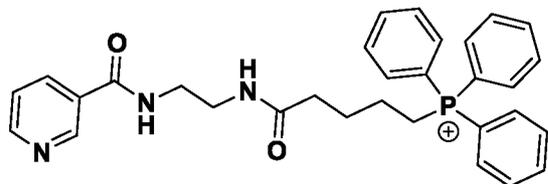
=0,404 мин., 411,2 [M]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым продуктом. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; В%: 10%-40%, 8 мин.) с получением (2-(никотинамидо)этил)трифенилфосфония хлорида (22,8 мг, 54,86 мкмоль, выход 16,81%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: t_R = 0,397 мин, m/z = 411,3 (M)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) 9,16 (br s, 1H), 8,98 (br d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,86 - 8,78 (m, 1H), 8,17 - 8,08 (m, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 10H), 7,82 - 7,78 (m, 5H), 3,88 - 3,79 (m, 4H).

(2-(Никотиноилокси)этил)трифенилфосфония трифторацетат



1 экв. никотиноилхлорида гидрохлорида растворяли в 0,1 М DMF и обрабатывали с помощью 1 экв. (2-гидроксиэтил)трифенилфосфония бромида при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeCN/H₂O, 0,1% TFA) с получением (2-(никотиноилокси)этил)трифенилфосфония трифторацетата с выходом 56% в виде белого твердого вещества. ЖХМС: t_R = 11,344 мин., m/z = 412 (M⁺).

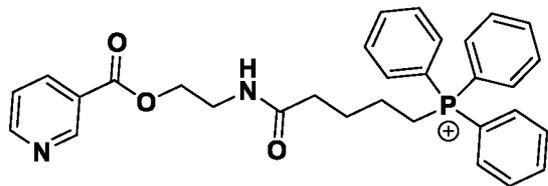
(5-((2-(Никотинамидо)этил)амино)-5-оксопентил)трифенилфосфоний



К раствору N-(2-аминоэтил)никотинамида (1, 200 мг, 1,21 ммоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли EDCI (696,29 мг, 3,63 ммоль, 3 экв.), HOBT (490,79 мг, 3,63 ммоль, 3 экв.) и (4-карбоксибутил)трифенилфосфоний (2, 439,98 мг, 1,21 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT = 0,408 мин., 510,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым МС. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; градиент: 10%-40% В в течение 8 мин.) с получением (5-((2-(никотинамидо)этил)амино)-5-оксопентил)трифенилфосфония (N-40, 65,7 мг, 126,36 мкмоль, выход 10,44%, чистота 98,2%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: RT = 0,408 мин, m/z = 510,2 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,26 (s, 1H), 9,01 - 8,99 (m, 2H),

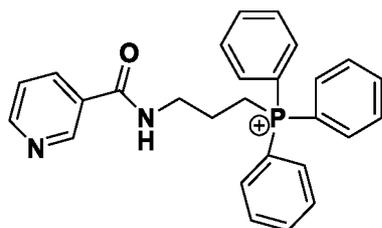
8,22 - 8,20 (m, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 3H), 7,77 - 7,75 (m, 12H), 3,51-3,31 (m, 6H), 2,29 - 2,25 (m, 2H), 1,86 - 1,83 (m, 2H), 1,71 - 1,69 (m, 2H)

(5-((2-(Никотиноилокси)этил)амино)-5-оксопентил)трифенилфосфоний



5 К раствору 2-аминоэтилникотината (200 мг, 1,20 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли EDCI (346,08 мг, 1,81 ммоль, 1,5 экв.), НОВт (243,94 мг, 1,81 ммоль, 1,5 экв.) и (4-карбоксивбутил)трифенилфосфоний (437,38 мг, 1,20 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT =0,427 мин., 511,4 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым МС. Реакционную смесь фильтровали и
10 концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; градиент: 15%-45% В в течение 8 мин.) с получением (5-((2-(никотиноилокси)этил)амино)-5-оксопентил)трифенилфосфония (123,1 мг, 217,41 мкмоль, выход 18,06%, чистота 90,349%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: RT =0,427 мин, m/z =511,4 (M+H)⁺ **¹H ЯМР** (400 МГц, MeOD) δ 9,17 (s, 1H), 8,86 - 8,85 (m, 1H), 8,66 - 8,65 (m, 1H), 7,90 - 7,88 (m, 3H), 7,77 - 7,76 (m, 1H), 7,75 - 7,73 (m, 12H), 4,41 - 4,38 (m, 2H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,36 - 3,31 (m, 2H), 2,29 - 2,25 (m, 2H), 1,85 - 1,79 (m, 2H), 1,70 - 1,66 (m, 2H).

(2-(Никотинамидо)этил)трифенилфосфония хлорид

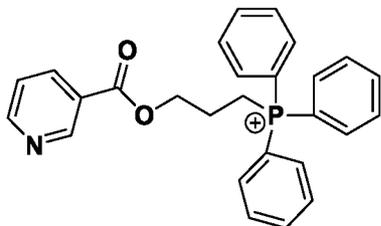


20 К раствору никотиновой кислоты (**4**, 50 мг, 406,14 мкмоль, 34,01 мкл, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли НАТУ (185,31 мг, 487,37 мкмоль, 1,2 экв.), DIEA (209,96 мг, 1,62 ммоль, 282,96 мкл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин., затем (3-аминопропил)трифенилфосфоний (**3**, 144,93 мг, 406,14 мкмоль, 1 экв., HCl) добавляли.
25 Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT =0,401 мин., 425,1 [M]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18, 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; В%: 12%-42%, 8

мин.) с получением (2-(никотинамидо)этил)трифенилфосфония хлорида (**N-26**, 63,8 мг, 148,84 мкмоль, выход 36,65%, чистота 99,26%) в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $t_R = 0,401$ мин, $m/z = 425,3$ (M)⁺ **¹H ЯМР** (400 МГц, MeOD) 9,21 (s, 1H), 8,99 - 8,89 (m, 2H), 8,17 - 8,09 (m, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 3H), 7,87 - 7,75 (m, 12H), 3,65 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,56 - 3,46

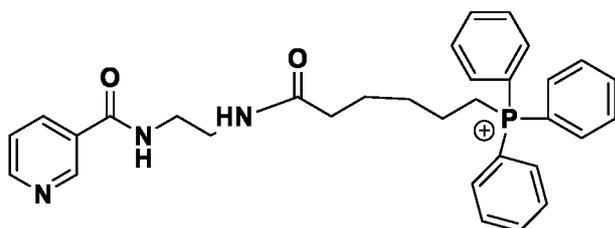
5 (m, 2H), 2,11 - 1,99 (m, 2H).

(3-(Никотиноилокси)пропил)трифенилфосфония хлорид



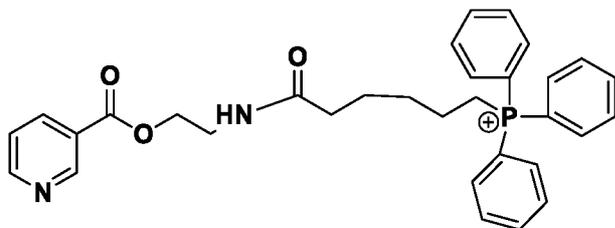
К раствору никотиновой кислоты (1 г, 8,12 ммоль, 680,27 мкл, 1 экв.), 3-бромпропан-1-ола (1,35 г, 9,75 ммоль, 879,74 мкл, 1,2 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли EDCI (2,34 г, 12,18 ммоль, 1,5 экв.), DMAP (198,47 мг, 1,62 ммоль, 0,2 экв.), TEA (821,95 мг, 8,12 ммоль, 1,13 мл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. **ЖХМС** (5-95 АВ/1 мин., $RT = 0,442$ мин., 244,0 $[M+H]^+$, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым МС. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=1:0 - 3:1) с получением 3-бромпропилникотината (1,1 г, 4,51 ммоль, выход 55,48%) в виде белого твердого вещества. В этот раствор 3-бромпропилникотината (500 мг, 2,05 ммоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли PPh₃ (564,15 мг, 2,15 ммоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. **ЖХМС** (5-95 АВ/1 мин., $RT = 0,428$ мин., 426,1 $[M+H]^+$, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым продуктом. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; В%: 18%-48%, 8 мин.) с получением (3-(никотиноилокси)пропил)трифенилфосфония (116 мг, 259,46 мкмоль, выход 12,67%, чистота 95,39%) в виде желтого масла. **ЖХМС**: $t_R = 0,447$ мин, $m/z = 426,1$ ($M+H$)⁺ **¹H ЯМР** (400 МГц, MeOD) 9,48 - 9,43 (m, 1H), 9,19 - 9,07 (m, 2H), 8,29 - 8,22 (m, 1H), 7,94 - 7,77 (m, 15H), 4,62 (t, $J = 5,9$ Гц, 2H), 3,74 - 3,62 (m, 2H), 2,29 - 2,17 (m, 2H).

(6-((2-(Никотинамидо)этил)амино)-6-оксогексил)трифенилфосфоний



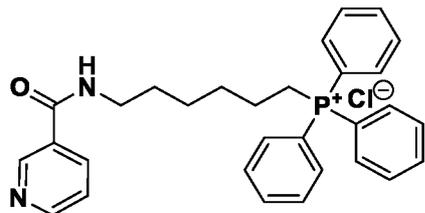
К раствору *N*-(2-аминоэтил)никотинамида (200 мг, 716,29 мкмоль, 1 экв., TFA), (5-карбоксопентил)трифенилфосфония (327,59 мг, 716,29 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли EDCI (411,94 мг, 2,15 ммоль, 3 экв.) и HOBT (290,36 мг, 2,15 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT =0,409 мин., 524,3 [M]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; В%: 15%-45%, 8 мин.) с получением (6-((2-(никотинамидо)этил)амино)-6-оксогексил)трифенилфосфония (111,5 мг, 208,14 мкмоль, выход 29,06%, чистота 97,93%) в виде бесцветного масла. ЖХМС: t_R =0,400 мин, m/z = 524,4 (M)⁺ **¹H ЯМР** (400 МГц, MeOD) 9,28 (s, 1H), 9,06 - 8,99 (m, 2H), 8,26 - 8,20 (m, 1H), 7,94 - 7,76 (m, 15H), 3,59 - 3,40 (m, 6H), 2,21 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 1,77 - 1,54 (m, 6H).

(6-((2-(Никотиноилокси)этил)амино)-6-оксогексил)трифенилфосфоний



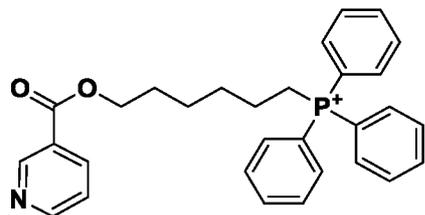
К раствору 2-аминоэтилникотината (200 мг, 1,20 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли EDCI (346,08 мг, 1,81 ммоль, 1,5 экв.), (5-карбоксопентил)трифенилфосфоний (454,26 мг, 1,20 ммоль, 1 экв.) и HOBT (243,94 мг, 1,81 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1,5 мин., RT =0,412 мин., 525,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым продуктом. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; градиент: 18%-48% В в течение 8 мин.) с получением (6-((2-(никотиноилокси)этил)амино)-6-оксогексил)трифенилфосфония (75,4 мг, 129,45 мкмоль, выход 10,76%, чистота 90,23%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: t_R =0,412 мин, m/z = 525,2 (M+H)⁺ **¹H ЯМР** (400 МГц, MeOD) δ 9,41 (s, 1H), 9,16 - 8,99 (m, 2H), 8,22 (dd, J = 6,3, 8,1 Гц, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 3H), 7,83 - 7,74 (m, 12H), 4,48 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 3,63 - 3,54 (m, 2H), 3,48 - 3,36 (m, 2H), 2,24 - 2,15 (m, 2H), 1,73 - 1,53 (m, 6H).

(6-(Никотинамидо)гексил)трифенилфосфония хлорид



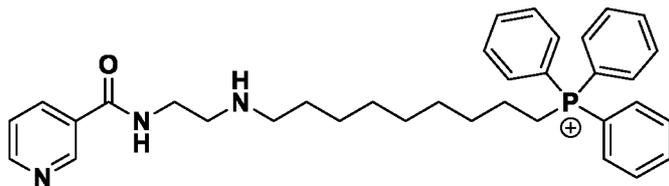
К раствору никотиновой кислоты (**2**, 249,64 мг, 2,03 ммоль, 169,82 мкл, 1,05 экв.) в THF (8 мл) добавляли DIEA (748,79 мг, 5,79 ммоль, 1,01 мл, 3 экв.) и HATU (881,17 мг, 2,32 ммоль, 1,2 экв.). Затем (6-аминогексил)трифенилфосфония хлорид (700 мг, 1,93 ммоль, 1 экв.) добавляли. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. ЖХМС показала полное поглощение реагента **1** и обнаружение необходимой массы. Реакционную смесь фильтровали с получением остатка. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие 0,1% FA) с получением (6-
10 (никотинамидо)гексил)трифенилфосфония хлорида (100 мг, 213,88 мкмоль, выход 42,66%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,93 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,71 - 8,66 (m, 1H), 8,23 - 8,18 (m, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 3H), 7,82 - 7,74 (m, 12H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 4H), 1,72 - 1,58 (m, 6H), 1,47 - 1,39 (m, 2H).

(6-(Никотиноилокси)гексил)трифенилфосфоний



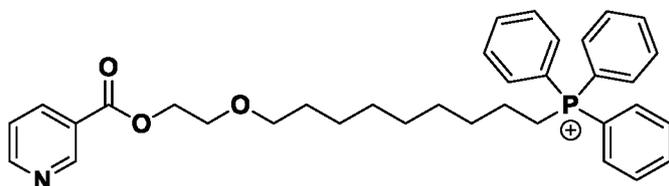
15 К раствору никотиновой кислоты (173,25 мг, 1,41 ммоль, 117,86 мкл, 1,2 экв.), K₂CO₃ (324,16 мг, 2,35 ммоль, 2 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли (6-бромгексил)трифенилфосфоний (500 мг, 1,17 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT = 0,458 мин., 468,4, [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с
20 необходимым МС. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 22%-52%, 7 мин.) с получением (6-(никотиноилокси)гексил)трифенилфосфония (43,6 мг, 89,53 мкмоль, выход 7,63%, чистота 96,21%) в виде желтого масла. ЖХМС: t_R = 0,468 мин,
25 m/z = 468,3 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,09 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,78 - 8,72 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,41 - 8,33 (m, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 3H), 7,83 - 7,74 (m, 11H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 4,35 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,45 - 3,38 (m, 2H), 1,82 - 1,61 (m, 6H), 1,55 - 1,47 (m, 2H).

(9-((2-(Никотинамидо)этил)амино)нонил)трифенилфосфоний



Смесь (9-бромнонил)трифенилфосфония (соль HBr, 100 мг, 213,48 мкмоль, 1 экв.), N-(2-аминоэтил)никотинамида (298,03 мг, 1,07 ммоль, 5 экв., TFA) в MeOH (2 мл) и затем смесь
5 перемешивали при 80°C в течение 16 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT =0,395 мин., 276,8 [1/2M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-
10 ACN]; градиент: 5%-35% В в течение 10 мин.) с получением (9-((2-(никотинамидо)этил)амино)нонил)трифенилфосфония (соль HCl, 23,7 мг, 42,49 мкмоль, выход 19,90%, чистота 99,09%) в виде желтой камеди. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 9,60 (s, 1H), 9,16 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 9,02 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,29 - 8,21 (m, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 3H), 7,85 - 7,75 (m, 12H), 4,75 - 4,68 (m, 2H), 3,77 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 3,46 - 3,39 (m, 2H), 3,26 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 2,13 - 2,04 (m, 2H), 1,73 - 1,54 (m, 4H), 1,46 - 1,32 (m, 8H).
15

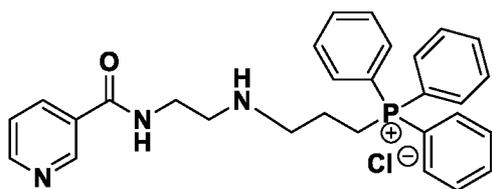
(9-(2-(Никотиноилокси)этокси)нонил)трифенилфосфоний



К раствору 2-((9-бромнонил)окси)этилникотината (90 мг, 241,74 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (3 мл) добавляли PPh₃ (66,58 мг, 253,83 мкмоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при 85°C в
20 течение 1 часа. ЖХМС (5-95 АВ/1,5 мин., RT =0,518 мин., 554,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; градиент: 32%-62% В в течение 9 мин.) с
25 получением (9-(2-(никотиноилокси)этокси)нонил)трифенилфосфония (соль HCl, 12,8 мг, 22,37 мкмоль, выход 24,82%, чистота 96,94%) в виде желтого твердого вещества. QС от N-42 ЖХМС: RT =0,537 мин., m/z =554,4 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,39 (br s, 1H), 9,14 - 9,07 (m, 2H), 8,24 (br t, J = 6,5 Гц, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 3H), 7,85 - 7,77 (m, 12H), 4,65 - 4,57 (m, 2H), 3,88 - 3,79 (m, 2H), 3,54 (br t, J = 6,5 Гц, 2H), 3,40 (br d, J = 9,1 Гц, 2H), 1,74 -

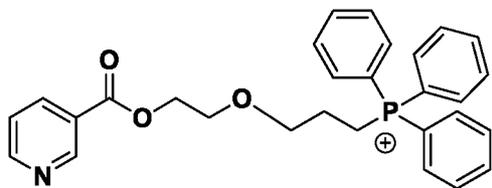
1,56 (m, 6H), 1,32 (br d, J = 2,9 Гц, 8H).

(3-((2-(Никотинамидо)этил)амино)пропил)трифенилфосфония хлорид



Смесь (3-бромпропил)трифенилфосфония (100 мг, 260,23 мкмоль, 1 экв.), *N*-(2-аминоэтил)никотинамида (363,31 мг, 1,30 ммоль, 5 экв., TFA) в MeOH (2 мл) дегазировали и продували с помощью N₂ 3 раза и затем смесь перемешивали при 80°C в течение 32 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1,5 мин., RT = 0,301 мин., 468,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭХЖ (колонка: YMC Triart C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; V%: 6%-36%, 10 мин.) с получением (3-((2-(никотинамидо)этил)амино)пропил)трифенилфосфония хлорида (25,21 мг, 53,55 мкмоль, выход 20,58%, чистота 99,53%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: t_R = 0,309 мин, m/z = 468,2 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,72 (s, 1H), 9,19 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 9,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,27 - 8,18 (m, 1H), 7,94 - 7,75 (m, 15H), 4,98 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 3,78 - 3,67 (m, 4H), 3,24 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 2,56 - 2,44 (m, 2H).

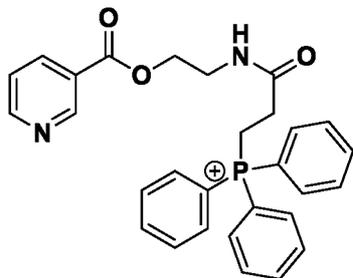
(3-(2-(Никотиноилокси)этокси)пропил)трифенилфосфоний



К раствору оксирана (950,83 мг, 21,58 ммоль, 1,08 мл, 1 экв.) в фосфорной кислоте (634,54 мг, 6,48 ммоль, 377,70 мкл, 0,3 экв.) добавляли 3-бромпропан-1-ол (3 г, 21,58 ммоль, 1,95 мл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 5°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O 150 мл и экстрагировали с помощью EA 150 мл, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка с получением 2-(3-бромпропокси)этан-1-ола (3,9 г, неочищенный) в виде бесцветного масла. К раствору 2-(3-бромпропокси)этан-1-ола (646,54 мг, 3,53 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли по каплям TEA (714,84 мг, 7,06 ммоль, 983,27 мкл, 2 экв.) и затем никотиноилхлорид (500 мг, 3,53 ммоль, 1 экв.) добавляли. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT = 0,444 мин., 290,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир : этилацетат = 1 : 0 - 2 : 1), остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO_2 , петролейный эфир : этилацетат = 2 : 1) с получением 2-(3-бромпропокси)этилникотината (150 мг, 400,85 мкмоль, выход 11,35%, чистота 77%) в виде желтого масла. В этот раствор 2-(3-бромпропокси)этилникотината (**5**, 100 мг, 347,06 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (1 мл) добавляли PPh_3 (95,58 мг, 364,41 мкмоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при 85°C в течение 1 часа. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT = 0,452 мин., 470,2 $[\text{M}]^+$, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым продуктом. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; В%: 18%-48%, 8 мин.) с получением (3-(2-(никотиноилокси)этокси)пропил)трифенилфосфония (20,2 мг, 40,54 мкмоль, выход 11,68%, чистота 94,42%) в виде красной камеди. ЖХМС: $t_R = 0,450$ мин, $m/z = 470,3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ **1Н ЯМР** (400 МГц, MeOD) 9,39 (s, 1H), 9,12 - 9,07 (m, 2H), 8,26 - 8,19 (m, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 3H), 7,83 - 7,74 (m, 12H), 4,66 - 4,59 (m, 2H), 3,88 - 3,81 (m, 2H), 3,70 (t, $J = 5,3$ Гц, 2H), 3,53 - 3,43 (m, 2H), 2,00 - 1,88 (m, 2H).

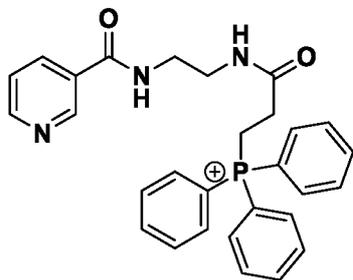
(3-((2-(Никотиноилокси)этил)амино)-3-оксопропил)трифенилфосфоний



К раствору 2-аминоэтилникотината (200 мг, 986,98 мкмоль, 1 экв., HCl), (2-карбоксиэтил)трифенилфосфония (330,99 мг, 986,98 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли EDCI (283,81 мг, 1,48 ммоль, 1,5 экв.) и HOBT (200,05 мг, 1,48 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT = 0,419 мин., 438,3 $[\text{M}]^+$, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым продуктом. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; В%: 15%-45%, 8 мин.) с получением (3-((2-(никотиноилокси)этил)амино)-3-оксопропил)трифенилфосфония (87,1 мг, 173,94 мкмоль, выход 17,62%, чистота 96,56%) в виде бесцветной камеди. ЖХМС: $t_R = 0,419$ мин, $m/z = 483,3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ **1Н ЯМР** (400 МГц, MeOD) 9,48 - 9,43 (m, 1H), 9,18 - 9,07 (m, 2H), 8,29 - 8,23

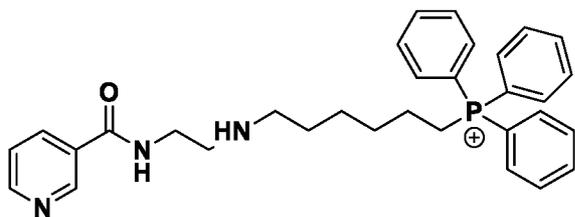
(m, 1H), 7,92 (br s, 3H), 7,85 - 7,75 (m, 12H), 4,42 (t, $J = 5,3$ Гц, 2H), 3,76 - 3,70 (m, 2H), 3,54 (t, $J = 5,3$ Гц, 2H), 2,76 - 2,69 (m, 2H).

(3-((2-(Никотинамидо)этил)амино)-3-оксопропил)трифенилфосфоний



- 5 К раствору *N*-(2-аминоэтил)никотинамида (200 мг, 716,29 мкмоль, 1 экв., TFA), (2-карбоксиил)трифенилфосфония (240,21 мг, 716,29 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли EDCI (411,94 мг, 2,15 ммоль, 3 экв.) и HOBT (290,36 мг, 2,15 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT = 0,395 мин., 482,2 [M]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта.
- 10 Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18, 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; В%: 12%-42%, 8 мин.) с получением (3-((2-(никотинамидо)этил)амино)-3-оксопропил)трифенилфосфония (100,5 мг, 203,38 мкмоль, выход 28,39%, чистота 97,65%) в виде бесцветного масла.
- 15 ЖХМС: $t_R = 0,383$ мин, $m/z = 482,3$ (M)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) 9,28 (br s, 1H), 9,05 - 8,93 (m, 2H), 8,19 (br d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 7,93 - 7,75 (m, 15H), 3,78 - 3,69 (m, 2H), 3,55 - 3,48 (m, 2H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 2,74 - 2,63 (m, 2H).

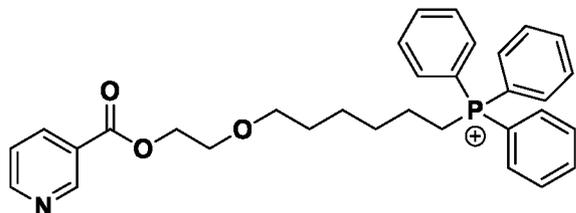
(6-((2-(Никотинамидо)этил)амино)гексил)трифенилфосфоний



- 20 К раствору *N*-(2-аминоэтил)никотинамида (3,27 г, 11,73 ммоль, 5 экв., TFA) в MeOH (25 мл) добавляли (6-бромгексил)трифенилфосфоний (1 г, 2,35 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT = 0,361 мин., 510,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток
- 25 очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; В%: 0%-30%, 8 мин.) с получением (6-((2-(никотинамидо)этил)амино)гексил)трифенилфосфония (8,2 мг, 15,90 мкмоль, выход 6,78e-

1%, чистота 99%) в виде желтого масла. **ЖХМС:** $t_R = 0,363$ мин, $m/z = 510,3$ ($M+H$)⁺ **¹H ЯМР** (400 МГц, MeOD) δ 9,63 (s, 1H), 9,16 (br d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 9,02 (br d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,24 (br t, $J = 6,3$ Гц, 1H), 7,93 - 7,76 (m, 15H), 4,73 (br t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,77 (br t, $J = 5,5$ Гц, 2H), 3,52 - 3,40 (m, 2H), 3,27 (br t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,10 (br s, 2H), 1,71 (br s, 4H), 1,50 (br s, 2H).

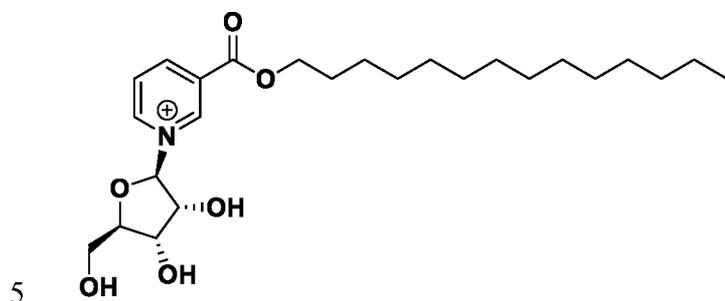
5 (6-(2-(Никотиноилокси)этокси)гексил)трифенилфосфоний



К раствору оксирана (1,90 г, 43,17 ммоль, 2,16 мл, 2 экв.) в фосфорной кислоте (634,54 мг, 6,48 ммоль, 377,70 мкл, 0,3 экв.) добавляли 6-бромгексан-1-ол (3,91 г, 21,58 ммоль, 2,82 мл, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 5°C в течение 16 часов. Реакционную смесь
10 разбавляли с помощью H₂O (150 мл) и экстрагировали с помощью EA (150 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка с получением 2-((6-бромгексил)окси)этан-1-ола (4,8 г, неочищенный) в виде бесцветного масла. В этот раствор 2-((6-бромгексил)окси)этан-1-ола (795,18 мг, 3,53 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли по каплям TEA (714,85 мг, 7,06 ммоль, 983,28 мкл, 2 экв.), и затем
15 никотиноилхлорид (500 мг, 3,53 ммоль, 1 экв.) добавляли. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT = 0,541 мин., 330,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым продуктом. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1) с
20 получением 2-((6-бромгексил)окси)этилникотината (300 мг, 708,63 мкмоль, выход 20,06%, чистота 78%) в виде бесцветного масла. В этот раствор 2-((6-бромгексил)окси)этилникотината (170 мг, 514,81 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (3 мл) добавляли по каплям PPh₃ (141,78 мг, 540,55 мкмоль, 1,05 экв.). Полученную смесь перемешивали при
25 85°C в течение 1 часа. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT = 0,502 мин., 512,4 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм, подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; В%: 24%-54%, 8 мин.) с получением (6-(2-(никотиноилокси)этокси)гексил)трифенилфосфония (21,2 мг, 39,29 мкмоль, выход 7,63%,
30 чистота 95%) в виде бесцветной камеди. **ЖХМС:** $t_R = 0,474$ мин, $m/z = 512,3$ ($M+H$)⁺ **¹H ЯМР** (400 МГц, MeOD) 9,41 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 9,15 - 9,07 (m, 2H), 8,27 - 8,21 (m, 1H), 7,93 - 7,86

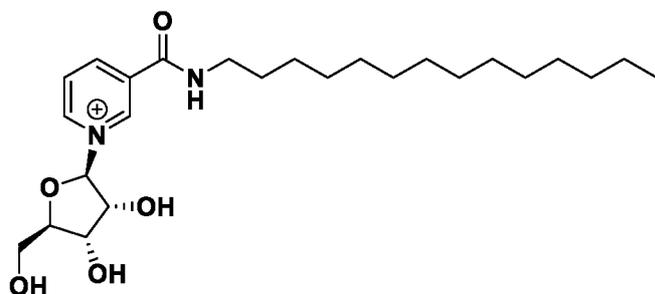
(m, 3H), 7,83 - 7,73 (m, 12H), 4,60 - 4,55 (m, 2H), 3,83 - 3,77 (m, 2H), 3,51 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,45 - 3,36 (m, 2H), 1,69 - 1,53 (m, 6H), 1,45 - 1,38 (m, 2H).

1-((2r,3r,4s,5r)-3,4-Дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((тетрадецилокси)карбонил)пиридин-1-ий



К раствору 1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((тетрадецилокси)карбонил)пиридин-1-ия (**1**, 100 мг, 172,80 мкмоль, 1 экв.) добавляли HCl (3 М, 5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT = 0,580 мин., 452,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением
10 необходимого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; В%: 45%-75%, 8 мин.) с получением 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((тетрадецилокси)карбонил)пиридин-1-ия (14,1
15 мг, 29,23 мкмоль, выход 16,92%, чистота 93,84%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $t_R = 0,596$ мин, $m/z = 452,4$ (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) 9,85 (s, 1H), 9,45 (br d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 9,12 (br d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,29 (t, $J = 7,1$ Гц, 1H), 6,20 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 4,50 - 4,39 (m, 4H), 4,31 (br d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 4,05 - 3,82 (m, 2H), 1,88 - 1,80 (m, 2H), 1,51 - 1,44 (m, 2H), 1,29 (s, 20H), 0,90 (br t, $J = 6,5$ Гц, 3H).

20 *1-((2r,3r,4s,5r)-3,4-Дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-(тетрадецилкарбамоил)пиридин-1-ий*

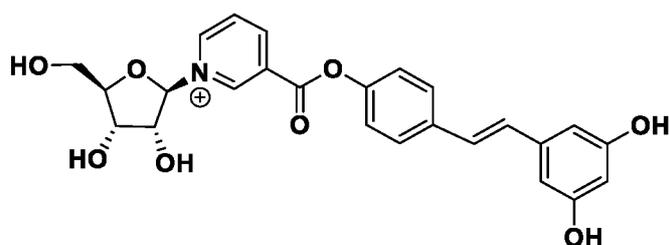


К раствору никотиноилхлорида (3 г, 16,85 ммоль, 1 экв., HCl) в ДХМ (50 мл) добавляли ТЕА (3,41 г, 33,70 ммоль, 4,69 мл, 2 экв.) и тетрадекан-1-ол (**2**, 3,61 г, 16,85 ммоль, 1 экв.)
25 при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT

=0,857 мин., 320,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым продуктом. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат = 1 : 0 - 1 : 1) с получением тетрадецилникотината (5 г, 15,53 ммоль, выход 92,17%, чистота 99,25%) в виде желтого твердого вещества. **ЖХМС:** t_R = 0,867 мин, m/z = 320,4 (M+H)⁺ **¹H ЯМР** (400 МГц, MeOD) 9,11 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,78 - 8,68 (m, 1H), 8,44 - 8,34 (m, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 1H), 4,37 (br t, J = 6,6 Гц, 2H), 1,85 - 1,74 (m, 2H), 1,45 (br d, J = 7,8 Гц, 4H), 1,28 (br s, 18H), 0,89 (br t, J = 6,4 Гц, 3H). В этот раствор тетрадецилникотината (1 г, 3,13 ммоль, 1 экв.), (3*R*,4*R*,5*R*)-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триил-триацетата (1,20 г, 3,76 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли TMSOTf (1,04 г, 4,70 ммоль, 848,40 мкл, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT = 0,632 мин., 578,5 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым продуктом. Реакционную смесь разбавляли с помощью 1 М NaHCO₃ 50 мл и экстрагировали с помощью ДХМ 50 мл, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат = 1 : 0 - этилацетат : MeOH = 10 : 1), остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; В%: 51%-81%, 8 мин.) с получением 1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((тетрадецилокси)карбонил)пиридин-1-ия (1 г, 1,71 ммоль, выход 54,50%, чистота 98,72%) в виде бесцветного масла. **ЖХМС:** t_R = 0,642 мин, m/z = 578,5 (M+H)⁺ **¹H ЯМР** (400 МГц, MeOD) 9,66 (s, 1H), 9,36 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 9,22 - 9,16 (m, 1H), 8,41 - 8,34 (m, 1H), 6,62 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,63 - 5,54 (m, 1H), 5,43 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,85 - 4,82 (m, 1H), 4,64 - 4,48 (m, 4H), 2,21 - 2,14 (m, 9H), 1,88 - 1,80 (m, 2H), 1,52 - 1,45 (m, 2H), 1,29 (s, 20H), 0,93 - 0,88 (m, 3H). В этот раствор 1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((тетрадецилокси)карбонил)пиридин-1-ия, 100 мг, 172,80 мкмоль, 1 экв.) добавляли HCl (3 М, 5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT = 0,580 мин., 452,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Welch Xtimate C18, 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; В%: 45%-75%, 8 мин.) с получением 1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((тетрадецилокси)карбонил)пиридин-1-ия (14,1 мг, 29,23 мкмоль, выход 16,92%, чистота 93,84%) в виде белого твердого вещества. **ЖХМС:**

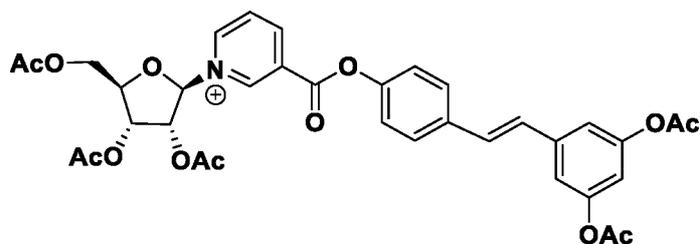
$t_R = 0,596$ мин, $m/z = 452,4$ ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) 9,85 (s, 1H), 9,45 (br d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 9,12 (br d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,29 (t, $J = 7,1$ Гц, 1H), 6,20 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 4,50 - 4,39 (m, 4H), 4,31 (br d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 4,05 - 3,82 (m, 2H), 1,88 - 1,80 (m, 2H), 1,51 - 1,44 (m, 2H), 1,29 (s, 20H), 0,90 (br t, $J = 6,5$ Гц, 3H).

5 *1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-Дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((4-((E)-3,5-дигидроксистирил)феноксикарбонил)тиридин-1-ий*



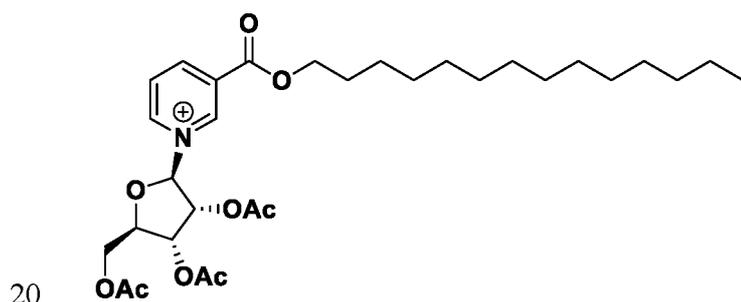
10 К раствору 1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-
 ((4-((E)-3,5-диацетоксистирил)феноксикарбонил)пиридин-1-ия (400 мг, 591,15 мкмоль, 1
 экв.) в HCl (3 M, 5 мл, 25,37 экв.) перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС (5-95
 АВ/1 мин., RT=0,382 мин., 466,4 [$M+H$]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым
 15 остатком. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие 0,1% HCl).
 Затем остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18
 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; градиент: 5%-35% В в течение
 10 мин.) с получением 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-
 20 (гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((4-((E)-3,5-
 дигидроксистирил)феноксикарбонил)пиридин-1-ия (13,1 мг, 26,83 мкмоль, выход 4,54%,
 чистота 95,54%, соль HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: RT=0,378 мин, m/z
 =466,1 ($M+H$)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 10,07 (s, 1H), 9,53 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 9,32 - 9,24
 (m, 1H), 8,42 - 8,33 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,11 - 6,96 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 8,6$ Гц,
 2H), 6,78 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,65 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,26 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,50 - 4,44 (m,
 25 2H), 4,36 - 4,32 (m, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,90 - 3,84 (m, 1H).

1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-Диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((4-((E)-3,5-диацетоксистирил)феноксикарбонил)тиридин-1-ий



К раствору (*E*)-5-(4-(никотиноилокси)стирил)-1,3-фенилендиацетата (1 г, 2,40 ммоль, 1 экв.), (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триил-триацетата (915,00 мг, 2,87 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли TMSOTf (1,06 г, 4,79 ммоль, 865,80 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT =0,509 мин., 676,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым МС. Реакционную смесь разбавляли с помощью 1 М NaHCO₃ (150 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (150 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат = 1 : 0 - 0 : 1) с получением 1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((4-((*E*)-3,5-диацетоксистирил)феноксикарбонил)пиридин-1-ий) (1 г, 2,34 ммоль, выход 24,33%, чистота 97,54%, соль TfOH) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: RT =0,509 мин, m/z =676,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,85 (s, 1H), 9,51 - 9,37 (m, 2H), 8,54 - 8,45 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,49 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 7,38 - 7,19 (m, 3H), 7,17 - 7,10 (m, 3H), 6,69 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,69 - 5,62 (m, 1H), 5,48 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 4,88 - 4,85 (m, 1H), 4,68 - 4,51 (m, 2H), 2,32 (d, J = 15,8 Гц, 6H), 2,23 - 2,15 (m, 9H).

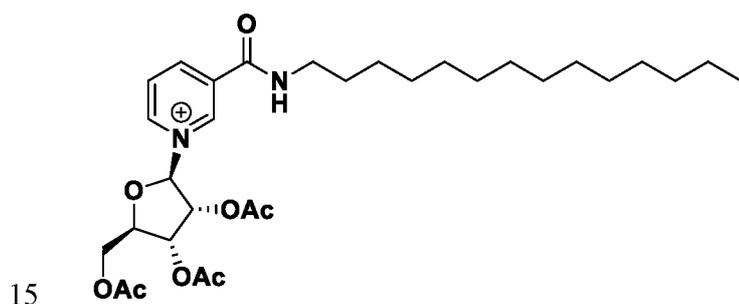
1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-Диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((тетрадецилокси)карбонил)тиридин-1-ий



К раствору тетрадецилникотината (1 г, 3,13 ммоль, 1 экв.), (3*R*,4*R*,5*R*)-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триил-триацетата (2, 1,20 г, 3,76 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли TMSOTf (1,04 г, 4,70 ммоль, 848,40 мкл, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT =0,632 мин., 578,5 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым продуктом. Реакционную смесь разбавляли с помощью 1 М NaHCO₃ 50 мл и экстрагировали с помощью ДХМ 50 мл,

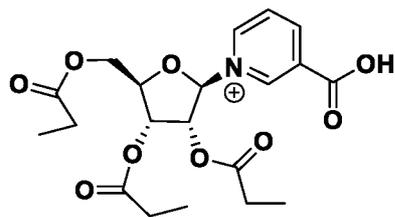
сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир : этилацетат = 1 : 0 - этилацетат : MeOH = 10 : 1), остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; В%: 51%-81%, 8 мин.) с получением 1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((тетрадецилокси)карбонил)пиридин-1-ия (1 г, 1,71 ммоль, выход 54,50%, чистота 98,72%) в виде бесцветного масла. **ЖХМС**: $t_R = 0,642$ мин., $m/z = 578,5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, MeOD) 9,66 (s, 1H), 9,36 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 9,22 - 9,16 (m, 1H), 8,41 - 8,34 (m, 1H), 6,62 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 5,63 - 5,54 (m, 1H), 5,43 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,85 - 4,82 (m, 1H), 4,64 - 4,48 (m, 4H), 2,21 - 2,14 (m, 9H), 1,88 - 1,80 (m, 2H), 1,52 - 1,45 (m, 2H), 1,29 (s, 20H), 0,93 - 0,88 (m, 3H).

*1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-Диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-(тетрадецилкарбамоил)пиридин-1-ий*



К раствору N-тетрадецилникотинамида (3 г, 9,42 ммоль, 1 экв.), (3*R*,4*R*,5*R*)-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триил-триацетата (3,00 г, 9,42 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли TMSOTf (4,19 г, 18,84 ммоль, 3,40 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часа. **ЖХМС** (5-95 АВ/1 мин., $\text{RT} = 0,611$ мин., 577,5 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым продуктом. Реакционную смесь разбавляли с помощью 1 М NaHCO_3 50 мл и экстрагировали с помощью ДХМ 50 мл, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир : этилацетат = 1 : 0 - этилацетат : MeOH = 10 : 1) с получением 1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-(тетрадецилкарбамоил)пиридин-1-ия (2,7 г, 4,51 ммоль, выход 47,93%, чистота 96,6%) в виде бесцветной камеди. **ЖХМС**: $t_R = 0,625$ мин, $m/z = 577,5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, MeOD) 9,59 (s, 1H), 9,29 (d, $J = 6,2$ Гц, 1H), 9,06 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,39 - 8,31 (m, 1H), 6,59 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,63 - 5,58 (m, 1H), 5,45 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,85 - 4,81 (m, 1H), 4,66 - 4,48 (m, 2H), 3,51 - 3,44 (m, 2H), 2,23 - 2,15 (m, 9H), 1,74 - 1,64 (m, 2H), 1,31 (s, 22H), 0,92 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H).

1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-бис(Протионилокси)-5-((пропионилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-карбокситиридин-1-ий

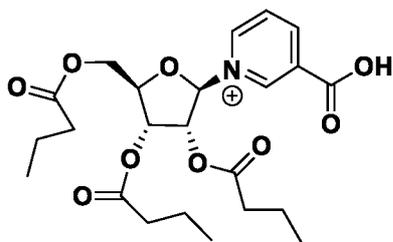


К раствору никотиновой кислоты (10 г, 81,23 ммоль, 6,80 мл, 1 экв.) в HMDS (39,33 г, 243,69 ммоль, 51,08 мл, 3 экв.) добавляли $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (536,68 мг, 4,06 ммоль, 303,21 мкл, 0,05 экв.) одной порцией. Смесь перемешивали при 110°C в течение 1 часа. TLC (петролейный эфир : этилацетат = 0 : 1) показала поглощение материала ($R_f = 0,01$), и была обнаружена новая точка ($R_f = 0,26$). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением триметилсилилникотината (**2**, 14 г, 71,69 ммоль, выход 88,25%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,07 (dd, J = 0,6, 2,1 Гц, 1H), 8,79 (dd, J = 1,7, 4,8 Гц, 1H), 8,26 (td, J = 2,0, 7,9 Гц, 1H), 7,54 (ddd, J = 0,6, 4,8, 7,9 Гц, 1H), 0,36 (s, 6H), 0,03 (s, 3H). В этот раствор (3R,4R,5R)-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триил-триацетата (23,31 г, 73,22 ммоль, 1,1 экв.), триметилсилилникотината (13 г, 66,57 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (300 мл) добавляли TMSOTf (17,75 г, 79,88 ммоль, 14,43 мл, 1,2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. ЖХМС (0-60 АВ/1,5 мин., RT=0,289 мин., 382,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Продукт растворяли в припл. 100 мл ДХМ и раствор выливали в ледяную воду. Смесь нейтрализовали до pH 6–7 насыщенным водным NaHCO₃, бесцветную водную фазу отделяли от желтоватой органической фазы. Водную фазу выпаривали при пониженном давлении ниже 40°C с получением твердого продукта. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeCN/H₂O) с получением 1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий-3-карбоксилата (13,5 г, 35,40 ммоль, выход 53,18%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 9,38 (s, 1H), 9,07 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 8,93 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,24 - 8,09 (m, 1H), 6,55 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 5,61 - 5,43 (m, 2H), 4,93 - 4,82 (m, 1H), 4,52 (d, J = 2,2 Гц, 2H), 2,20 - 2,04 (m, 9H). В этот раствор 1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий-3-карбоксилата (1 г, 2,62 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли NH₃/MeOH (7 M, 10,00 мл, 26,69 экв.) при -20°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. ЖХМС (0-60 АВ/1,5 мин., RT =0,127 мин., 256,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении при 0°C с получением 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий-3-карбоксилата (650

5 мг, 2,55 ммоль, выход 97,12%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 9,38 (s, 1H), 9,07 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 8,87 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,18 - 8,04 (m, 1H), 6,15 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 4,46 - 4,37 (m, 2H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 4,03 - 3,92 (m, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 1H). В этот раствор 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий-3-карбоксилата (200 мг, 783,63 мкмоль, 1 экв.) в Py (1,24 г, 15,67 ммоль, 1,26 мл, 20 экв.), H₂O (0,2 мл) добавляли по каплям пропионовый ангидрид (1,53 г, 11,75 ммоль, 1,51 мл, 15 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. ЖХМС (0-60 АВ/1,5 мин., RT = 0,874 мин., 424,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 12%-42%, 7 мин.) с получением 1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-бис(пропионилокси)-5-((пропионилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий-3-карбоксилата (92,84 мг, 215,42 мкмоль, выход 27,49%, чистота 98,48%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: t_R = 0,726 мин., m/z = 424,2 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 9,38 (s, 1H), 9,09 (br d, J = 6,1 Гц, 1H), 8,97 (br d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,20 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 5,61 - 5,50 (m, 2H), 4,92 (br d, J = 1,5 Гц, 1H), 4,56 (br s, 2H), 2,53 - 2,39 (m, 6H), 1,13 - 1,01 (m, 9H).

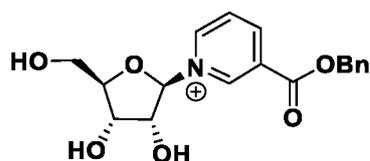
20 1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-бис(Бутирилокси)-5-((бутирилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-карбокситиридин-1-ий



К раствору 3-карбокси-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (1,240 мг, 940,35 мкмоль, 1 экв.) в Py (30 мл) и H₂O (6 мл) добавляли масляный ангидрид (2,23 г, 14,11 ммоль, 2,31 мл, 15 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1,5 мин., RT = 0,467 мин., 466,4 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым МС. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; градиент: 20%-50% В в течение 10) с получением 1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-бис(бутирилокси)-5-((бутирилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-карбокситиридин-1-ия (14,3 мг, 28,72

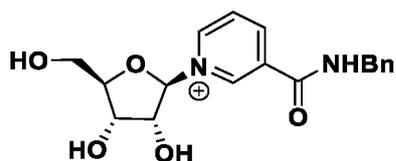
мкмоль, выход 3,05%, чистота 93,7%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: RT = 0,468 мин, m/z = 466,0 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,52 (s, 1H), 9,13 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 9,05 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,21 (dd, J = 6,5, 7,6 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 5,57 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 5,46 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 4,64 - 4,56 (m, 2H), 4,52 - 4,44 (m, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 6H), 1,70 - 1,62 (m, 6H), 1,00 - 0,93 (m, 9H).

3-((Бензилокси)карбонил)-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий



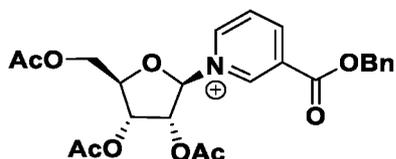
К раствору бензилникотината (**1**, 1 г, 4,69 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли TMSOTf (1,25 г, 5,63 ммоль, 1,02 мл, 1,2 экв.) и (2S,3R,4R,5R)-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триил-триацетат (1,64 г, 5,16 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1,5 мин., RT = 0,402 мин., 472,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым МС. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-((бензилокси)карбонил)-1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (**2**, 3,5 г, 4,67 ммоль, выход 99,50%, чистота 62,993%) в виде белого твердого вещества. К раствору 3-((бензилокси)карбонил)-1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (2,5 г, 5,29 ммоль, 1 экв.) добавляли HCl (3 M, 25,00 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT = 0,352 мин., 346,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым МС. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; градиент: 2%-32% В в течение 9 мин.) с получением 3-((бензилокси)карбонил)-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (**N-53**, 150 мг, 433,08 мкмоль, выход 8,18%, соль HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: Rt = 0,369 мин, m/z = 346,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,85 (s, 1H), 9,46 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 9,14 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,28 (dd, J = 6,3, 7,8 Гц, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 3H), 6,19 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,46 - 4,37 (m, 2H), 4,29 (dd, J = 3,0, 4,8 Гц, 1H), 4,00 (dd, J = 2,6, 12,3 Гц, 1H), 3,85 (dd, J = 2,1, 12,3 Гц, 1H).

3-(Бензилкарбамоил)-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий



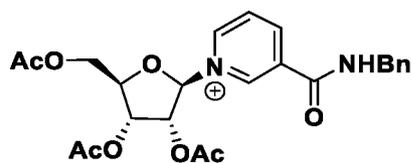
К раствору 3-(бензилкарбамоил)-1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (100 мг, 212,10 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли NH₃/MeOH (7 М, 3 мл, 99,01 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT = 0,349 мин., 344,9 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым MS. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; градиент: 0%-30% В в течение 8 мин.) с получением 3-(бензилкарбамоил)-1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (15,8 мг, 44,08 мкмоль, выход 20,79%, чистота 96,364%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: RT = 0,349 мин, m/z = 344,9 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,69 (s, 1H), 9,42 - 9,40 (m, 1H), 9,02 - 9,00 (m, 1H), 8,29 - 8,27 (m, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 5H), 6,17 - 6,16 (m, 1H), 4,66 - 4,65 (m, 2H), 4,44 - 4,41 (m, 2H), 4,31 - 4,30 (m, 1H), 4,00 - 3,87 (m, 1H), 3,31 - 3,30 (m, 1H).

3-((Бензилокси)карбонил)-1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий



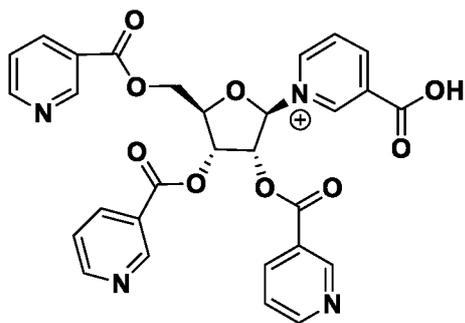
К раствору бензилникотината (1 г, 4,69 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли TMSOTf (5 экв.) и (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триил-триацетат (1,64 г, 5,16 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов. ЖХМС (. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие 0,1% FA) с получением 3-((бензилокси)карбонил)-1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (3,5 г, 4,67 ммоль, выход 60%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: Rt = 5,14 мин., m/z = 472 M⁺.

3-(Бензилкарбамоил)-1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий



К раствору никотиноилхлорида (2 г, 11,23 ммоль, 1 экв., HCl) в ДХМ (50 мл) добавляли BnNH₂ (1,20 г, 11,23 ммоль, 1,22 мл, 1 экв.) и TEA (2,27 г, 22,47 ммоль, 3,13 мл, 2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1,5 мин., RT=0,376 мин., 213,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым МС. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат = 1 / 0 - 0 / 1) с получением *N*-бензилникотинамида (2 г, 9,32 ммоль, выход 82,95%, чистота 98,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: Rt = 0,362 мин, m/z = 213,2 (M+H)⁺. В этот раствор *N*-бензилникотинамида (2, 500 мг, 2,36 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли TMSOTf (1,05 г, 4,71 ммоль, 851,36 мкл, 2 экв.) и (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триил-триацетат (749,78 мг, 2,36 ммоль, 1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1,5 мин., RT=0,410 мин., 471,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым МС. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир / этилацетат=1 / 0 - 0 / 1) с получением 3-(бензилкарбамоил)-1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (350 мг, 727,50 мкмоль, выход 30,88%, чистота 98%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: RT =0,416 мин, m/z =471,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,60 (s, 1H), 9,28 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 9,07 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,37 - 8,28 (m, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 5H), 6,57 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,61 - 5,55 (m, 1H), 5,42 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,83 - 4,79 (m, 1H), 4,65 (d, J = 3,1 Гц, 2H), 4,62 - 4,46 (m, 2H), 2,19 - 2,09 (m, 9H)

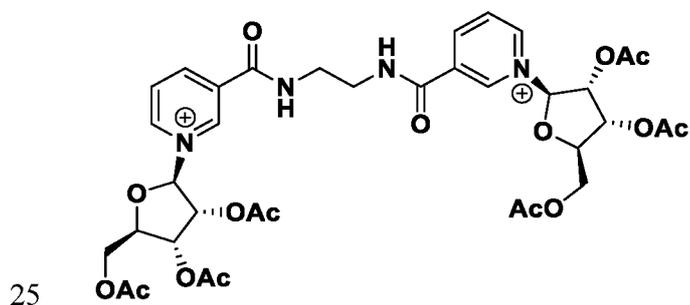
1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(Никотиноилокси)-5-((никотиноилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-карбокситиридин-1-ий



Смесь (3*R*,4*S*,5*R*)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триола (1, 10,00 г, 66,61 ммоль,

1 экв.) в MeOH (80 мл) добавляли H₂SO₄ (1,96 г, 19,98 ммоль, 1,07 мл, 0,3 экв.) при 0°C, и затем смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. TLC (дихлорметан : метанол = 3 : 1) показала поглощение материала (R_f = 0,5), и была обнаружена новая точка (R_f = 0,7). Смесь нейтрализовали до pH 9 водн Na₂CO₃ при 0°C, затем смесь фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2*R*,3*S*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидрофуран-3,4-диола (8 г, 48,73 ммоль, выход 73,16%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 4,62 (s, 1H), 3,70 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 3,53 - 3,48 (m, 1H), 3,45 - 3,39 (m, 1H), 3,35 - 3,27 (m, 2H), 3,22 (s, 3H). В этот раствор (2*R*,3*S*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-5-метокситетрагидрофуран-3,4-диола (**2**, 1 г, 6,09 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли Pu (4,82 г, 60,92 ммоль, 4,92 мл, 10 экв.) и никотиноилхлорид (5,42 г, 30,46 ммоль, 5 экв., HCl) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1,5 мин., RT = 0,588 мин., 480,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого МС. Остаток разбавляли с помощью H₂O (100 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ 100 мл (100 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, DCM : MeOH = 1 : 0 - 10 : 1) с получением (3*R*,4*R*,5*R*)-2-метокси-5-((никотиноилокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диилдиникотината (2,5 г, 5,21 ммоль, выход 85,60%) в виде бесцветного масла. ЖХМС: Rt = 0,588 мин, m/z = 480,2 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,18 - 8,90 (m, 3H), 8,86 - 8,74 (m, 3H), 8,39 - 8,13 (m, 3H), 7,62 - 7,47 (m, 3H), 5,84 - 5,74 (m, 1H), 5,61 - 5,50 (m, 1H), 5,42 - 5,25 (m, 1H), 4,89 - 4,62 (m, 2H), 4,59 - 4,48 (m, 1H), 3,32 (s, 3H). В этот раствор (3*R*,4*R*,5*R*)-2-метокси-5-((никотиноилокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диилдиникотината (200 мг, 417,16 мкмоль, 1 экв.) в AcOH (2 мл) добавляли Ac₂O (127,76 мг, 1,25 ммоль, 117,21 мкл, 3 экв.), H₂SO₄ (40,91 мг, 417,16 мкмоль, 22,24 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. ЖХМС (5-95 АВ/1,5 мин., RT = 0,718 мин., 508,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Продукт растворяли в прибл. 50 мл ДХМ и раствор выливали в лед. Смесь нейтрализовали до pH 6–7 насыщенным водным NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ(условие 0,1% FA) с получением (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-ацетокси-5-((никотиноилокси)метил)тетрагидрофуран-3,4 -диилдиникотината (100 мг, 197,06 мкмоль, выход 47,24%) в виде желтого масла. ЖХМС: Rt = 0,718 мин, m/z = 508,2 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,34 - 9,05 (m, 3H), 8,88 - 8,75 (m, 3H), 8,40 - 8,13 (m, 3H), 7,51 - 7,33 (m, 3H), 6,78 - 6,40 (m, 1H), 5,95 - 5,65 (m, 2H), 4,88 - 4,71 (m, 2H), 4,69 - 4,57 (m, 1H), 2,20 - 2,08

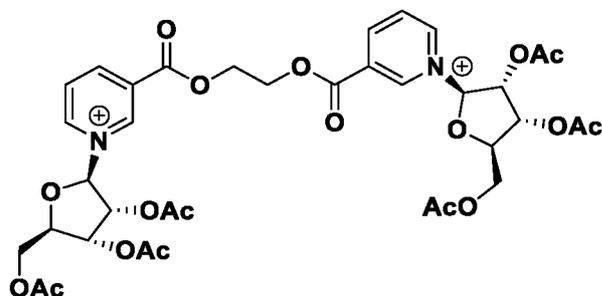
(m, 3H). К этому раствору никотиновой кислоты (5 г, 40,61 ммоль, 3,40 мл, 1 экв.) добавляли HMDS (19,66 г, 121,84 ммоль, 25,54 мл, 3 экв.) и (NH₄)₂SO₄ (268,34 мг, 2,03 ммоль, 151,60 мкл, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 1 часа. TLC (петролейный эфир : этилацетат = 0 : 1) указывала полное поглощение реагента 1 и образование одной новой точки. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка с получением триметилсилилникотината (4 г, 20,48 ммоль, выход 50,43%) в виде бесцветного масла. К раствору (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-ацетокси-5-((никотиноилокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диилдиникотината (500 мг, 985,32 мкмоль, 1 экв.), триметилсилилникотината (230,91 мг, 1,18 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли TMSOTf (262,79 мг, 1,18 ммоль, 213,65 мкл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. ЖХМС (5-95 АВ/1,5 мин., RT =0,363 мин., 571,3, [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого МС. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие 0,1% FA). Затем остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; В%: 4%-34%, 10 мин.) с получением 1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-бис(никотиноилокси)-5-((никотиноилокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-карбоксопиридин-1-ия (20 мг, 34,99 мкмоль, выход 3,55%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: t_R =0,363 мин, m/z = 571,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,62 (s, 1H), 9,29 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 9,20 - 9,12 (m, 3H), 9,06 (br d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,80 - 8,73 (m, 3H), 8,53 - 8,39 (m, 3H), 8,25 - 8,16 (m, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 3H), 6,94 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 6,12 - 6,04 (m, 2H), 5,33 - 5,26 (m, 1H), 5,05 - 4,97 (m, 2H) 3,3'-((Этан-1,2-диилбис(азандиил))бис(карбонил)бис(1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)тиридин-1-ий)



К раствору N,N'-((этан-1,2-диил)диникотинамида (1 экв.) в DMF (0,1 М) добавляли TMSOTf (5 экв.) и (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триил-триацетат (1,64 г, 5,16 ммоль, 4 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов. ЖХМС (. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие 0,1% TFA) с получением 3,3'-((этан-1,2-

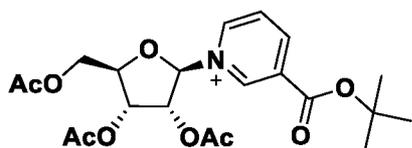
диилбис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-
(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий) (выход 52%, чистота 98%) в виде
белого клейкого твердого вещества. ЖХМС: Rt = 10,35 мин., m/z = 788 (M⁺).

5 3,3'-((Этан-1,2-диилбис(окси))бис(карбонил))бис(1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-
(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)тиридин-1-ий)



К раствору этан-1,2-диилдиникотината (1 экв.) в DMF (0,1 М) добавляли TMSOTf (5 экв.) и
(2S,3R,4R,5R)-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триил-триацетат (1,64 г, 5,16
ммоль, 4 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов. ЖХМС (.
10 Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали
посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие 0,1% TFA) с получением 3,3'-((этан-1,2-
диилбис(окси))бис(карбонил))бис(1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-
(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий) (выход 32%, чистота 96%) в виде
белого твердого вещества. ЖХМС: Rt = 4,6 мин, m/z = 791 (M+H)⁺.

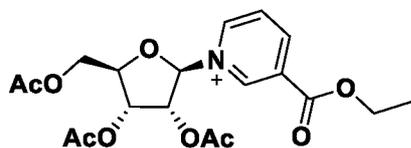
15 3-(трет-Бутоксикарбонил)-1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-
(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)тиридин-1-ий



К раствору никотиновой кислоты (1, 5 г, 40,61 ммоль, 3,40 мл, 1 экв.) в DMF (50 мл)
добавляли CDI (6,59 г, 40,61 ммоль, 1 экв.) в атмосфере N₂. После добавления смесь
20 перемешивали при 40°C в течение 1 часа, и затем t-BuOH (6,02 г, 81,23 ммоль, 7,77 мл, 2
экв.), DBU (6,18 г, 40,61 ммоль, 6,12 мл, 1 экв.) добавляли. Полученную смесь
перемешивали при 40°C в течение 16 часов. TLC (петролейный эфир : этилацетат = 0 : 1)
показала обнаружение новой точки (R_f = 0,67). EA (100 мл) добавляли в смесь, раствор
промывали 10% уксусной кислотой (20 мл), H₂O (50 мл) и водным 10% K₂CO₃ (50 мл), и
25 сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с
получением трет-бутилникотината (2, 5 г, 27,90 ммоль, выход 68,69%) в виде желтого
масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,11 - 8,97 (m, 1H), 8,85 - 8,73 (m, 1H), 8,29 - 8,16 (m,
1H), 7,62 - 7,47 (m, 1H), 1,55 (s, 9H). В этот раствор (3R,4R,5R)-5-

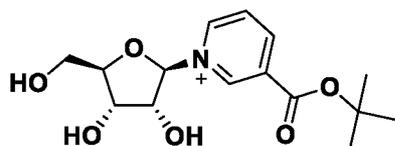
(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триил-триацетата (**3**, 6,39 г, 20,09 ммоль, 1,2 экв.), *трет*-бутилникотината (**2**, 3 г, 16,74 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли TMSOTf (1,86 г, 8,37 ммоль, 1,51 мл, 0,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС (0-60 АВ/1,5 мин., RT = 0,879 мин., 438,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Остаток разбавляли с помощью ледяной H₂O (50 мл), и смесь нейтрализовали до pH 6~7 насыщенным водным NaHCO₃ (прибл. 15 мл). Остаток экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат = от 1 : 0 до 0 : 1) с получением 3-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (**3** г, 6,76 ммоль, выход 40,38%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: t_R = 0,829 мин, m/z = 438,3 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 9,44 (s, 1H), 9,30 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 9,05 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,42 - 8,33 (m, 1H), 6,70 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 5,66 - 5,57 (m, 1H), 5,41 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 4,77 - 4,70 (m, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (d, J = 7,1 Гц, 6H), 1,61 (s, 9H).

1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-Диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-(этоксикарбонил)пиридин-1-ий



Этилникотинат (1 экв.) и β-D-рибофуранозы тетраацетат растворяли в 0,1 М DMF и обрабатывали с помощью 5 экв. TMSOTf. Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов. ЖХМС (реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие 0,1% TFA) с получением 1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-(этоксикарбонил)пиридин-1-ия (выход 82%, чистота 97%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: Rt = 6,2 мин, m/z = 411,14 (M + H)⁺.

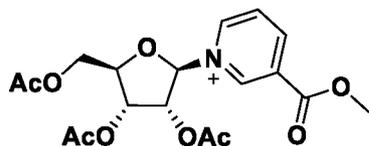
3-(трет-Бутоксикарбонил)-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий



К раствору 3-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (1 г, 2,28 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл)

добавляли NH₃/MeOH (7 М, 10,00 мл, 30,69 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. ЖХМС (0-60 АВ/1,5 мин., RT = 0,678 мин., 312,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка при 0°C. Неочищенный остаток очищали посредством ВЭЖХ (обращенно-фазовое элюирование с помощью MeCN/H₂O) с получением 3-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (**5**, 200 мг, 601,91 мкмоль, выход 26,39%) в виде желтого масла. ЖХМС: t_R = 0,616 мин, m/z = 312,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 9,62 (s, 1H), 9,25 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 9,06 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,28 - 8,19 (m, 1H), 6,24 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 4,49 - 4,43 (m, 2H), 4,37 - 4,31 (m, 1H), 4,06 - 4,00 (m, 1H), 3,90 - 3,85 (m, 1H), 1,61 (s, 9H).

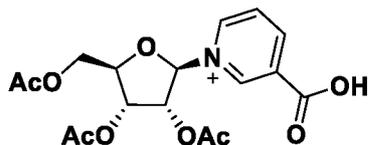
1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-Дицетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-(метоксикарбонил)пиридин-1-ий



К раствору (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триил-триацетата (1,39 г, 4,38 ммоль, 1,2 экв.) и метилникотината (500 мг, 3,65 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли TMSOTf (810,37 мг, 3,65 ммоль, 658,83 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT = 0,348 мин., 396,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с необходимым МС. Реакционную смесь разбавляли с помощью ледяной H₂O (50 мл), смесь нейтрализовали до pH 6~7 насыщенным водным NaHCO₃ (прибл. 15 мл). Остаток экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат = 1 : 0 - 0 : 1) с получением 1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-дицетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-(метоксикарбонил)пиридин-1-ия (284,20 мг, 689,03 мкмоль, выход 27,31%, чистота 96,097%, соль TfOH) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: RT = 0,358 мин, m/z = 396,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,66 (s, 1H), 9,37 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 9,24 - 9,16 (m, 1H), 8,38 (dd, J = 6,4, 7,9 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,58 (dd, J = 3,7, 5,6 Гц, 1H), 5,44 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 4,82 (td, J = 3,0, 5,8 Гц, 1H), 4,63 - 4,48 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,18 (d, J = 5,5 Гц, 6H), 2,15 (s, 3H).

3-Карбокси-1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-дицетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-

ил)пиридин-1-ий



К раствору никотиновой кислоты (10 г, 81,23 ммоль, 6,80 мл, 1 экв.) добавляли HMDS (39,33 г, 243,69 ммоль, 51,08 мл, 3 экв.) и $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (536,68 мг, 4,06 ммоль, 303,21 мкл, 0,05 экв.).

5 Смесь перемешивали при 110°C в течение 1 часа. TLC (петролейный эфир : этилацетат = 0 : 1) показала поглощение материала ($R_f = 0,01$), и была обнаружена новая точка ($R_f = 0,26$). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением триметилсилилникотината (**2**, 14 г, 71,69 ммоль, выход 88,25%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,07 (dd, J = 0,6, 2,1 Гц, 1H), 8,79 (dd, J = 1,7, 4,8 Гц, 1H), 8,26 (td, J = 2,0, 7,9 Гц, 1H), 7,54 (ddd, J = 0,6, 4,8, 7,9 Гц, 1H), 0,36 (s, 6H), 0,03 (s, 3H). В этот раствор (3R,4R,5R)-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триил-триацетата (23,31 г, 73,22 ммоль, 1,1 экв.), триметилсилилникотината (**2**, 13 г, 66,57 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (300 мл) добавляли TMSOTf (17,75 г, 79,88 ммоль, 14,43 мл, 1,2 экв.) при 0°C.

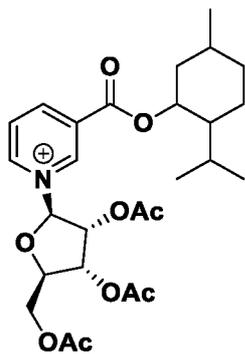
15 Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. ЖХМС (0-60 АВ/1,5 мин., RT=0,289 мин., 382,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Смесь растворяли в прибл. 100 мл ДХМ и раствор выливали в ледяную воду. Смесь нейтрализовали до pH 6–7 насыщенным водным NaHCO₃, бесцветную водную фазу отделяли от желтоватой органической фазы. Водную фазу выпаривали при пониженном давлении при меньше 40°C с получением белого твердого продукта. Неочищенный продукт

20 очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeCN/H₂O) с получением 3-карбоксии-1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (13,5 г, 35,40 ммоль, выход 53,18%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: Rt = 0,697 мин, m/z = 382,0 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 9,38 (s, 1H), 9,07 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 8,93 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,24 - 8,09 (m, 1H), 6,55 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 5,61 - 5,43 (m, 2H), 4,93 -

25 4,82 (m, 1H), 4,52 (d, J = 2,2 Гц, 2H), 2,20 - 2,04 (m, 9H).

1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-Диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-(((2-

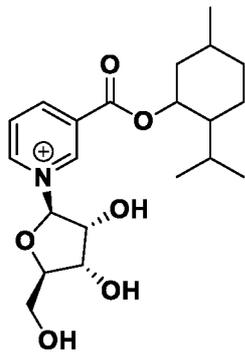
изопропил-5-метилциклогексил)окси)карбонил)пиридин-1-ий



К раствору никотиноилхлорида (2 г, 11,23 ммоль, 1 экв., HCl) в ДХМ (50 мл) добавляли ТЕА (2,27 г, 22,47 ммоль, 3,13 мл, 2 экв.) и 2-изопропил-5-метилциклогексан-1-ол (2, 1,76 г, 11,23 ммоль, 1,97 мл, 1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT = 0,644 мин., 261,9 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат = 1:0 - 0:1) с получением 2-изопропил-5-метилциклогексилникотината (3, 1 г, 3,82 ммоль, выход 33,99%, чистота 99,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: t_R = 0,544 мин, m/z = 330,1 (M+H)⁺. В этот раствор 2-изопропил-5-метилциклогексилникотината (466 мг, 1,78 ммоль, 1 экв.), (2S,3R,4R,5R)-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триил-триацетата (680,98 мг, 2,14 ммоль, 1,2 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли TMSOTf (792,57 мг, 3,57 ммоль, 644,36 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT = 0,536 мин., 520,4 [M]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь разбавляли с помощью 1 М водн. NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат = 1 : 0 - 0 : 1) с получением 1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-(((2-изопропил-5-метилциклогексил)окси)карбонил)пиридин-1-ия (соль TfOH, 600 мг, 1,12 ммоль, выход 62,86%, чистота 97,25%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: t_R = 0,536 мин, m/z = 520,4 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) 9,66 (br s, 1H), 9,36 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 9,23 - 9,16 (m, 1H), 8,43 - 8,33 (m, 1H), 6,62 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 5,62 - 5,55 (m, 1H), 5,47 - 5,40 (m, 1H), 5,15 - 5,06 (m, 1H), 4,85 - 4,81 (m, 1H), 4,63 - 4,48 (m, 2H), 2,20 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 2,16 (d, J = 8,6 Гц, 6H), 2,09 - 2,06 (m, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,84 - 1,76 (m, 2H), 1,71 - 1,56 (m, 2H), 1,30 - 1,19 (m, 2H), 0,99 - 0,94 (m, 6H), 0,84 - 0,79 (m, 3H).

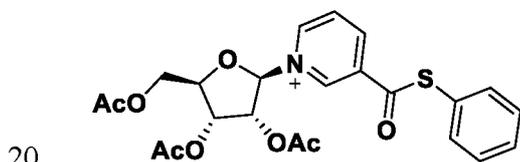
1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-Дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-(((2-

изопропил-5-метилциклогексил)окси)карбонил)тиридин-1-ий



К раствору 1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-
5 (((2-изопропил-5-метилциклогексил)окси)карбонил)пиридин-1-ия (1, 430 мг, 825,99
мкмоль, 1 экв.) добавляли водн. HCl (3 M, 18 мл, 65,38 экв.). Смесь перемешивали при 25°C
в течение 12 часов. ЖХМС (5-95 АВ/1 мин., RT = 0,456 мин., 394,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.)
показала основной пик с необходимым МС. Реакционную смесь фильтровали и
концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с
помощью обращенно-фазной колонки (H₂O/MeCN) с получением 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-
10 дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-(((2-изопропил-5-
метилциклогексил)окси)карбонил)пиридин-1-ия (105 мг, 257,87 мкмоль, выход 31,22%,
чистота 96,88%, соль HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: RT=0,477 мин, m/z
= 394,3 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,93 - 9,78 (m, 1H), 9,44 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 9,13
(d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,35 - 8,23 (m, 1H), 6,20 (t, J = 4,3 Гц, 1H), 5,17 - 4,96 (m, 1H), 4,47 - 4,37
15 (m, 2H), 4,33 - 4,26 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 2,7, 12,3 Гц, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 2,20 - 2,08 (m,
1H), 2,03 - 1,91 (m, 1H), 1,85 - 1,73 (m, 2H), 1,73 - 1,53 (m, 2H), 1,30 - 1,13 (m, 2H), 1,01 - 0,94
(m, 6H), 0,82 (dd, J = 1,6, 6,9 Гц, 3H).

*1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-Диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-
((фенилтио)карбонил)тиридин-1-ий*

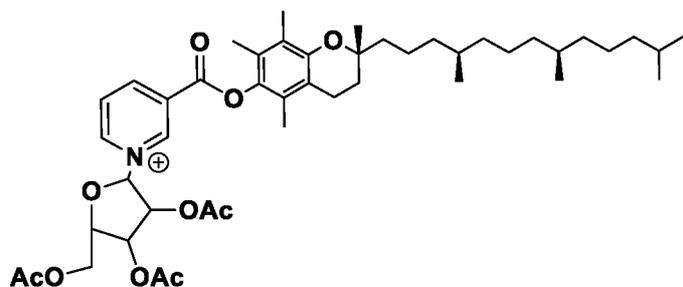


К раствору никотиновой кислоты (5 г, 40,61 ммоль, 3,40 мл, 1 экв.), EDCI (10,12 г, 52,80
ммоль, 1,3 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли по каплям HOBT (7,13 г, 52,80 ммоль, 1,3 экв.) при
0°C. После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. и затем бензолтиол
(6,180 г, 56,09 ммоль, 5,72 мл, 1,38 экв.) добавляли по каплям при 0°C. Полученную смесь
25 перемешивали при 20°C в течение 5 часов. ЖХМС (0-60 АВ/1,5 мин., RT = 1,033 мин., 216,1
[M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта.
Остаток разбавляли с помощью ледяной H₂O (150 мл), остаток экстрагировали с помощью

ДХМ (150 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (210 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Водную фазу гасили водн. NaClO. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат = от 1 : 0 до 5 : 1) с получением *S*-фенил-пиридин-3-карботиоата (7 г, 32,19 ммоль, выход 79,26%) в виде бесцветного масла. **ЖХМС**: $t_R = 0,861$ мин, $m/z = 216,3$ (M+H)⁺ **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) = 9,25 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,82 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,26 (br d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,54 (br s, 5H), 7,45 - 7,41 (m, 1H). В этот раствор (3*R*,4*R*,5*R*)-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триил-триацетата (4,69 г, 14,73 ммоль, 1,2 экв.), *трет*-бутилникотината (**2**, 2,2 г, 12,28 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли TMSOTf (1,36 г, 6,14 ммоль, 1,11 мл, 0,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. **ЖХМС** (0-60 АВ/1,5 мин., RT = 0,915 мин., 474,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Остаток разбавляли с помощью ледяной H₂O (200 мл), смесь нейтрализовали до pH 6-7 насыщенным водным NaHCO₃. Остаток экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл).

Объединенные органические слои промывали соевым раствором (250 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат = от 1 : 0 до 0 : 1) с получением 1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((фенилтио)карбонил)пиридин-1-ия (6 г, 12,64 ммоль, выход 90,74%) в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: $t_R = 0,915$ мин, $m/z = 474,1$ (M+H)⁺ **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃) δ 9,58 - 9,50 (m, 2H), 9,09 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,50 - 8,40 (m, 1H), 7,51 (s, 5H), 6,69 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,55 - 5,48 (m, 1H), 5,36 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,77 - 4,70 (m, 1H), 4,60 - 4,41 (m, 2H), 2,20 - 2,12 (m, 9H).

1-((3,4-Диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-(((*R*)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4*R*,8*R*)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ил)окси)карбонил)пиридин-1-ий

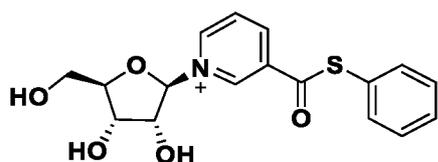


К раствору этан-(*R*)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4*R*,8*R*)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-илникотината (1 экв.) в DMF (0,1 М) добавляли TMSOTf (5 экв.) и (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-

(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триил-триацетат (1,64 г, 5,16 ммоль, 3 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов. ЖХМС (. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие 0,1% TFA) с получением 1-(3,4-диацетокси-5-

5 (ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-(((R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ил)окси)карбонил)пиридин-1-ия (выход 22%, чистота 96%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: Rt = 6,9 мин, m/z = 794 (M)⁺.

1-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-Дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((фенилтио)карбонил)пиридин-1-ий



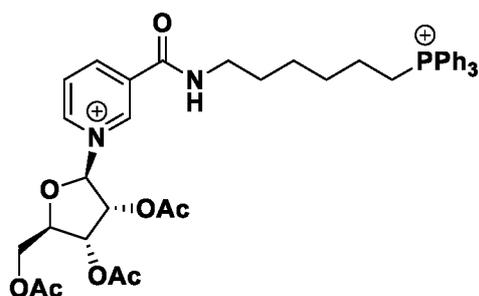
К раствору 1-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((фенилтио)карбонил)пиридин-1-ия (1 г, 2,11 ммоль, 1 экв.) суспендировали в водн. HCl (3 М, 10 мл, 14,24 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. ЖХМС (0-60 АВ/1,5 мин., RT = 0,741 мин., 348,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с

15 обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка при 0°C. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeCN/H₂O, нейтральный) с получением 1-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((фенилтио)карбонил)пиридин-1-ия (300 мг, 809,43 мкмоль, выход 38,41%) в виде белого

20 твердого вещества. ЖХМС: t_R = 0,727 мин, m/z = 348,0 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 9,75 (s, 1H), 9,29 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 9,11 (br d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,35 - 8,23 (m, 1H), 7,63 - 7,50 (m, 5H), 6,25 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 4,51 - 4,41 (m, 2H), 4,36 - 4,29 (m, 1H), 4,08 - 3,99 (m, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 1H).

1-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-Диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((6-

25 *(трифенилфосфоний)гексил)карбамоил)тиридин-1-ий*

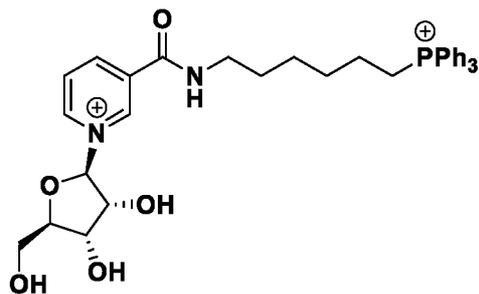


К раствору (6-(никотинамидо)гексил)трифенилфосфония (1 экв.) в DMF (0,1 М) добавляли TMSOTf (5 экв.) и (2S,3R,4R,5R)-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триил-триацетат

(3 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов. ЖХМС (. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие 0,1% TFA) с получением 1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((6-

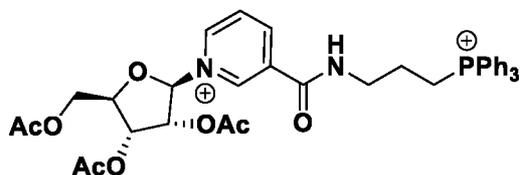
- 5 (трифенилфосфонио)гексил)карбамоил)пиридин-1-ия (выход 28%, чистота 97%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: Rt = 10,81 мин, m/z = 726 (M)⁺.

1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-Дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((6-(трифенилфосфонио)гексил)карбамоил)пиридин-1-ий



- 10 Раствор 1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((6-(трифенилфосфонио)гексил)карбамоил)пиридин-1-ия (1 экв.) суспендировали в водн. HCl (3 M, 10 мл, 14,24 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. ЖХМС показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка при 0°C. Неочищенный
- 15 продукт очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeCN/H₂O, нейтральный) с получением 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((6-(трифенилфосфонио)гексил)карбамоил)пиридин-1-ия (выход 38%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: t_R = 4,7 мин, m/z = 601 (M+H)⁺.

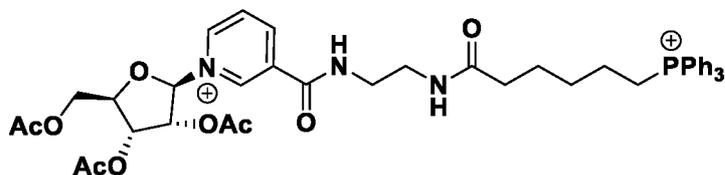
- 20 *1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-Диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((3-(трифенилфосфонио)пропил)карбамоил)пиридин-1-ий*



- К раствору (3-(никотинамидо)пропил)трифенилфосфония (1 экв.) в DMF (0,1 M) добавляли TMSOTf (5 экв.) и (2S,3R,4R,5R)-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триил-триацетат (3 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов. ЖХМС (. Реакционную
- 25 смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие 0,1% TFA) с получением 1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((3-

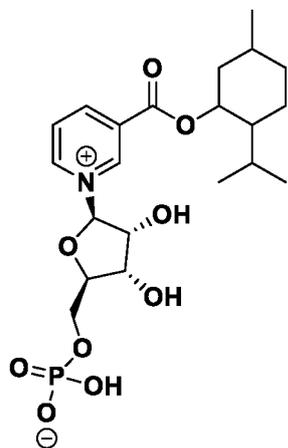
(трифенилфосфонио)пропил)карбамоил)пиридин-1-ия (выход 18%, чистота 96%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: Rt = 5,3 мин, m/z = 684 (M)⁺.

1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-Диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((2-(6-(трифенилфосфонио)гексанамидо)этил)карбамоил)тиридин-1-ий



5 К раствору (6-((2-(никотинамидо)этил)амино)-6-оксогексил)трифенилфосфония (1 экв.) в DMF (0,1 М) добавляли TMSOTf (5 экв.) и (2S,3R,4R,5R)-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триил-триацетата (3 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов. ЖХМС (. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие 0,1% TFA) с получением 1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((2-(6-(трифенилфосфонио)гексанамидо)этил)карбамоил)пиридин-1-ия (выход 55%, чистота 97%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: Rt = 6,503 мин, m/z = 783 (M)⁺.

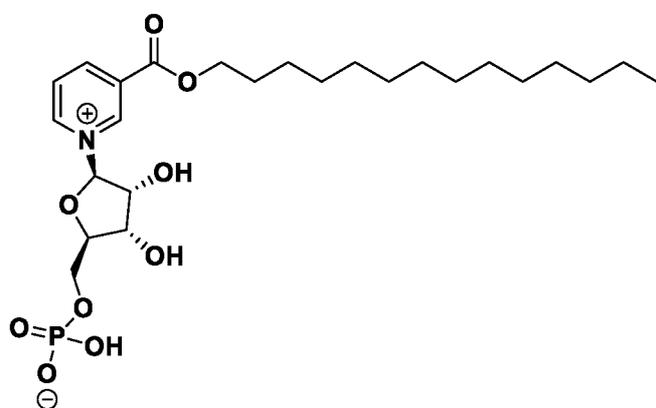
15 ((2R,3S,4R,5R)-3,4-Дигидрокси-5-(3-(((2-изопропил-5-метилциклогексил)окси)карбонил)тиридин-1-ий-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфат



20 3-Карбокси-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-((фосфоноокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий (NAMN) (1 ммоль) растворяли в смеси деионизированная вода: раствор DMF (5 М, 50:50) и последовательно добавляли диизопропилэтиламин (5 экв.), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид (1 экв.). В этот раствор (2-изопропил-5-метилциклогексан-1-ола (1 экв.) растворяли в 1 М растворе DMF при 25°C добавляли и перемешивали тщательно. Ход реакции отслеживали посредством ЖХМС. После 25 завершения реакции неочищенный продукт очищали непосредственно посредством

обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeCN/H₂O, 0,01% TFA) с получением ((2R,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(3-(((2-изопропил-5-метилциклогексил)окси)карбонил)пиридин-1-ий-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфата в виде белого твердого вещества. ЖХМС: RT = 0,338 мин, m/z = 474,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,63 - 9,55 (m, 1H), 9,48 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 9,16 - 9,08 (m, 1H), 8,37 - 8,29 (m, 1H), 6,19 (t, J = 5,0 Гц, 1H), 5,15 - 5,01 (m, 1H), 4,55 - 4,45 (m, 2H), 4,39 - 4,33 (m, 1H), 4,29 - 4,10 (m, 2H), 2,18 - 2,10 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,83 - 1,76 (m, 2H), 1,71 - 1,56 (m, 2H), 1,29 - 1,16 (m, 2H), 1,02 - 0,99 (m, 1H), 0,99 - 0,94 (m, 6H), 0,84 - 0,81 (m, 3H).

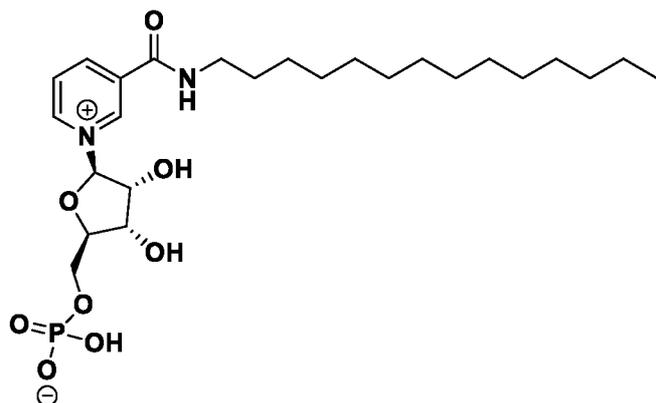
10 ((2R,3S,4R,5R)-3,4-Дигидрокси-5-(3-((тетрадецилокси)карбонил)пиридин-1-ий-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфат



3-Карбокси-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-((фосфоноокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий (NAMN) (1 ммоль) растворяли в смеси деионизированная вода: раствор DMF (5 М, 50:50) и последовательно добавляли диизопропилэтиламин (5 экв.), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (1 экв.). В этот раствор тетрадекан-1-ола (1 экв.) растворяли в 1 М растворе DMF при 25 °С добавляли и перемешивали тщательно. Ход реакции отслеживали посредством ЖХМС. После завершения реакции неочищенный продукт очищали непосредственно посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeCN/H₂O, 0,01% TFA) с получением ((2R,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(3-

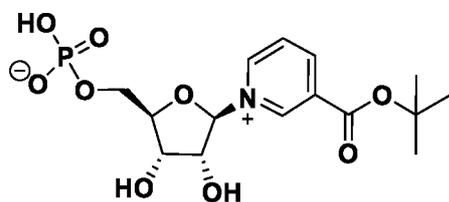
25 ((2R,3S,4R,5R)-3,4-Дигидрокси-5-(3-((тетрадецилкарбамоил)пиридин-1-ий-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфата в виде белого твердого вещества. ЖХМС: t_R = 0,641 мин, m/z = 532,4 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) 9,58 - 9,50 (m, 2H), 9,13 - 9,08 (m, 1H), 8,37 - 8,29 (m, 1H), 6,18 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,54 - 4,46 (m, 4H), 4,38 - 4,35 (m, 1H), 4,29 - 4,10 (m, 2H), 1,88 - 1,81 (m, 2H), 1,50 - 1,45 (m, 2H), 1,29 (s, 20H), 0,92 - 0,88 (m, 3H).

ил)тетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфат



3-Карбокси-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-((фосфоноокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий (NAMN) (1 ммоль) растворяли в смеси деионизированная вода: раствор DMF (5 М, 50:50) и последовательно добавляли диизопропилэтиламин (5 экв.), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (1 экв.). В этот раствор тетрадекан-1-амин (1 экв.) растворяли в 1 М растворе DMF при 25 °С добавляли и перемешивали тщательно. Ход реакции отслеживали посредством ЖХМС. После завершения реакции неочищенный продукт очищали непосредственно посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeCN/H₂O, 0,01% TFA) с получением ((2R,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(3-(тетрадецилкарбамоил)пиридин-1-ий-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфата в виде белого твердого вещества. ЖХМС: $t_R = 0,566$ мин, $m/z = 531,5$ (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) 9,65 (s, 1H), 9,28 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 9,00 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,34 - 8,20 (m, 1H), 6,11 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 4,57 - 4,43 (m, 2H), 4,37 - 4,05 (m, 3H), 3,44 (t, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,73 - 1,64 (m, 2H), 1,38 (br s, 2H), 1,29 (s, 20H), 0,90 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H).

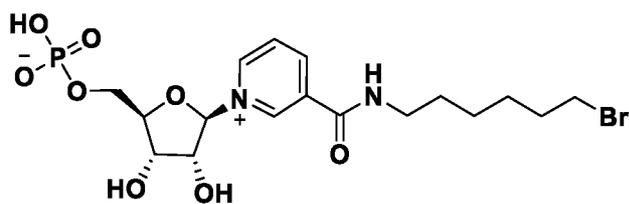
((2R,3S,4R,5R)-5-(3-(трет-Бутоксикарбонил)тиридин-1-ий-1-ил)-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфат



3-Карбокси-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-((фосфоноокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий (NAMN) (1 ммоль) растворяли в смеси деионизированная вода: раствор DMF (5 М, 50:50) и последовательно добавляли диизопропилэтиламин (5 экв.), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (1 экв.). В этот раствор 2-метилпропан-2-ол (1 экв.) растворяли в 1 М растворе DMF при 25 °С добавляли и перемешивали тщательно. Ход реакции отслеживали посредством ЖХМС. После завершения реакции неочищенный

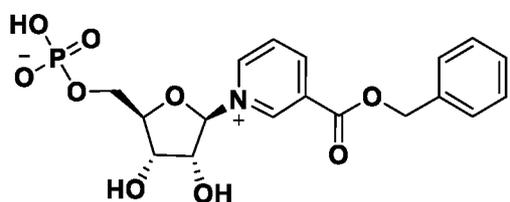
продукт очищали непосредственно посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeCN/H₂O, 0,01% TFA) с получением ((2R,3S,4R,5R)-5-(3-(трет-бутоксикарбонил)пиридин-1-ий-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфата в виде белого твердого вещества. **ЖХМС:** $t_R = 0,660$ мин, $m/z = 392,2$ (M+H)⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, D₂O) δ 9,41 (s, 1H), 9,33 (d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 9,05 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,31 - 8,24 (m, 1H), 6,19 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,63 - 4,59 (m, 1H), 4,52 (t, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,44 - 4,39 (m, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,17 - 4,10 (m, 1H), 1,61 (s, 9H).

((2R,3S,4R,5R)-5-(3-((6-Бромгексил)карбамоил)пиридин-1-ий-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфат



3-Карбокси-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-((фосфоноокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий (NAMN) (1 ммоль) растворяли в смеси деионизированная вода: раствор DMF (5 М, 50:50) и последовательно добавляли диизопропилэтиламин (5 экв.), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (1 экв.). В этот раствор 6-бромгексан-1-амина (1 экв.) растворяли в 1 М растворе DMF при 25 °С добавляли и перемешивали тщательно. Ход реакции отслеживали посредством ЖХМС. После завершения реакции неочищенный продукт очищали непосредственно посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeCN/H₂O, 0,01% TFA) с получением ((2R,3S,4R,5R)-5-(3-((6-бромгексил)карбамоил)пиридин-1-ий-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфата в виде белого твердого вещества. **ЖХМС:** $t_R = 0,56$ мин, $m/z = 497,2$ (M+H)⁺.

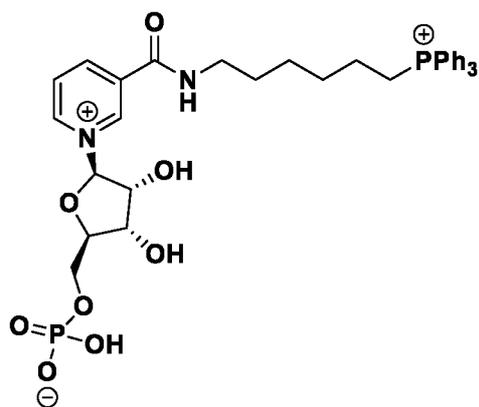
((2R,3S,4R,5R)-5-(3-((Бензилокси)карбонил)пиридин-1-ий-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфат



3-Карбокси-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-((фосфоноокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий (NAMN) (1 ммоль) растворяли в смеси деионизированная вода: раствор DMF (5 М, 50:50) и последовательно добавляли диизопропилэтиламин (5 экв.), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (1 экв.). В этот раствор фенолметанола (1 экв.) растворяли в 1 М растворе DMF при 25 °С добавляли и перемешивали тщательно. Ход реакции отслеживали посредством ЖХМС. После завершения реакции неочищенный

продукт очищали непосредственно посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeCN/H₂O, 0,01% TFA) с получением ((2R,3S,4R,5R)-5-(3-((бензилокси)карбонил)пиридин-1-ий-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфата в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: Rt = 0,181 мин, m/z = 426,1 (M+H⁺). **¹H ЯМР** (400 МГц, D₂O) δ 9,40 (s, 1H), 9,26 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 8,97 (br d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,24 - 8,17 (m, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 5H), 6,08 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,51 (br d, J = 2,1 Гц, 1H), 4,44 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 4,35 - 4,30 (m, 1H), 4,20 - 3,99 (m, 2H).

((2R,3S,4R,5R)-3,4-Дигидрокси-5-(3-((6-(трифенилфосфоний)гексил)карбамоил)тиридин-1-ий-1-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфат



3-Карбокси-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-((фосфонокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ий (1 ммоль) растворяли в смеси деионизированная вода:раствор DMF (5 М, 50:50) и последовательно добавляли диизопропилэтиламин (5 экв.), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (1 экв.). В этот раствор (6-аминогексил)трифенилфосфония бромида гидробромида (1 экв.) растворяли в 1 М растворе DMF при 25⁰С). Ход реакции отслеживали посредством ЖХМС. После завершения реакции неочищенный продукт непосредственно очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeCN/H₂O) с получением 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-((фосфонокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-(тетрадецилкарбамоил)пиридин-1-ия в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: (1-99 H₂O/ACN мл/мин., RT = 5,757 мин., 679,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта.

Пример 3: Типичная биологическая активность соединений по настоящему изобретению

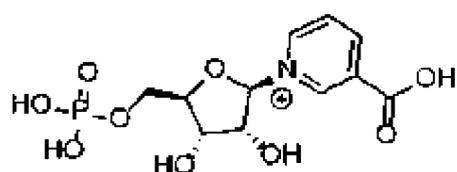
Общая процедура анализа NAD

Клетки NHDF (Lonza № кат. CC-2511) высевали в 12-луночные планшеты для тканевых культур с плотностью 200 000 клеток на лунку в 0,75 мл среды для роста (Lonza FGM-2 № кат. CC-3132, содержащую факторы роста; № кат. CC-4126). Затем планшеты инкубировали в течение ночи при 37⁰С во влажной атмосфере с 5% CO₂. На следующий день разведения

каждого тестируемого образца готовили в питательной среде в 4-кратной желаемой конечной концентрации. По 250 мкл каждого разведения добавляли в соответствующие лунки для получения желаемой концентрации в каждой лунке. Клетки инкубировали в течение желаемого периода времени.

- 5 После инкубации монослои клеток в каждой лунке промывали холодным PBS. Добавляли 400 мкл экстракционного буфера (входит в набор для анализа NAD) и растирали 5-6 раз. Клеточный лизат собирали в пробирки Эппендорфа и затем быстро замораживали на бане с сухим льдом и метанолом в течение 20 минут, а затем оттаивали при комнатной температуре. Цикл замораживания-оттаивания повторяли еще один раз. Клеточные лизаты
- 10 центрифугировали, а собранный супернатант хранили при -80°C до использования. Аликвоту экстракта использовали для определения концентрации общего белка с использованием набора Pierce BCA (Thermo Fisher № кат. 23225). Общие объемы каждого образца регулировали так, чтобы общая концентрация белка была одинаковой во всех образцах.
- 15 50 мкл стандартов и каждый образец добавляли в соответствующие лунки 96-луночного планшета и проводили анализ NAD в соответствии с инструкциями производителя набора (набор для количественного определения NAD/NADH; Sigma-Aldrich; кат. номер MAK037). Поглощение при 450 нм измеряли с использованием планшет-ридера Envision (Perkin Elmer) с настройками по умолчанию. Данные нормализовали по пустому значению.
- 20 Строили стандартную кривую и использовали ее для определения общего уровня NAD в каждом тестируемом образце.

Мононуклеотид никотиновой кислоты (NaMN)



Точная масса: 336,05

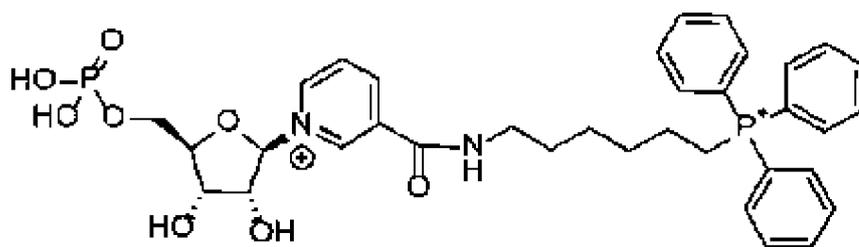
- Мононуклеотид никотиновой кислоты (NaMN) анализировали с использованием общей
- 25 процедуры анализа NAD, описанной выше. NaNM («образец 1») сравнивали с никотинамидмононуклеотидом (NMN) при различных концентрациях и времени. Результаты показаны на фиг. 1, а также в таблице 3 ниже.

Таблица 4. Средняя концентрация общего NAD (пмоль) по результатам анализа сравнения NAD NaNM и NMN.

	Конц. (мкМ)	20	10	5	0
--	------------------------	-----------	-----------	----------	----------

3 часа	Образец 1	59,0	55,0	38,1	28,2
	NMN	63,1	63,5	48,5	23,0
6 часов	Образец 1	79,4	77,8	72,6	33,9
	NMN	58,6	54,9	50,9	31,1

1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-Дигидрокси-5-((фосфонокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((6-(трифенилфосфонио)гексил)карбамоил)тиридин-1-ий (7)



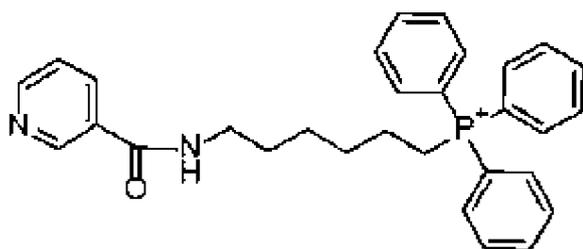
Точная масса: 680,24

1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-Дигидрокси-5-((фосфонокси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-3-((6-(трифенилфосфонио)гексил)карбамоил)пиридин-1-ий (7) анализировали с использованием общей процедуры анализа NAD, описанной выше. 7 («Образец 2») сравнивали с никотинамидмононуклеотидом (NMN) при различных концентрациях и времени. Результаты показаны на фиг. 2, а также в таблице 4 ниже. Через 6 часов соединение 7 вызывает большее увеличение уровней NAD, чем NMN при всех концентрациях.

10 **Таблица 3.** Средняя концентрация общего NAD (пмоль) по результатам анализа сравнения NAD соединения 7 и NMN

	Конц. (мкМ)	20	10	5	0
3 часа	Образец 2	59,3	45,5	35,5	28,2
	NMN	63,1	63,5	48,5	23,0
6 часов	Образец 2	74,5	82,0	82,2	40,5
	NMN	58,6	54,9	50,9	31,1

6-(Никотинамидо)гексил)трифенилфосфоний (10)



Точная масса: 467,22

6-(Никотинамидо)гексил)трифенилфосфоний (**10**) анализировали с использованием общей процедуры анализа NAD, описанной выше. **10** («Образец 5») сравнивали с никотинамидмононуклеотидом (NMN) при различных концентрациях и времени. Результаты показаны на фиг. 3, а также в таблице 5 ниже. Через 6 часов соединение 10 вызывает большее увеличение уровней NAD, чем NMN при всех концентрациях.

Таблица 4. Средняя концентрация общего NAD (пмоль) по результатам анализа сравнения NAD соединения 10 и NMN

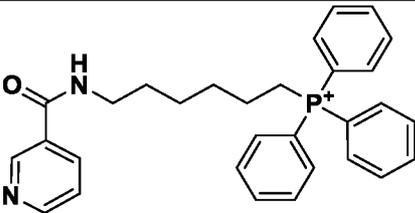
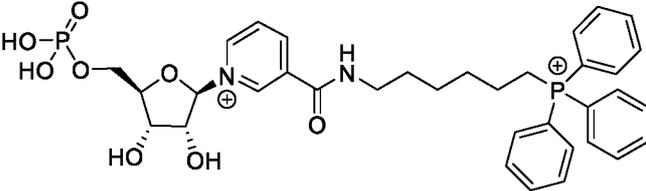
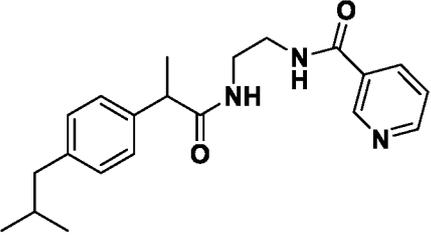
	Конц. (мкМ)	20	10	5	0
3 часа	Образец 5	60,0	57,5	41,6	30,1
	NMN	63,1	63,5	48,5	23,0
6 часов	Образец 5	76,0	77,0	68,2	42,6
	NMN	58,6	54,9	50,9	31,1

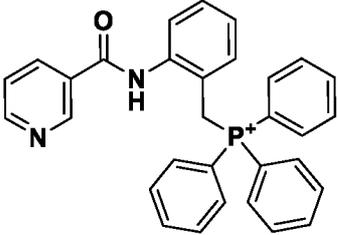
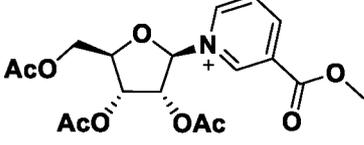
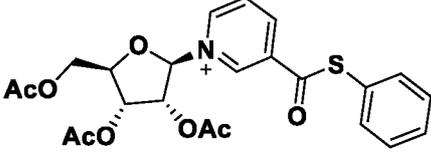
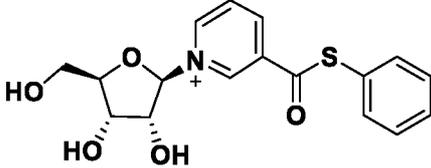
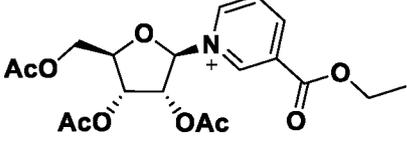
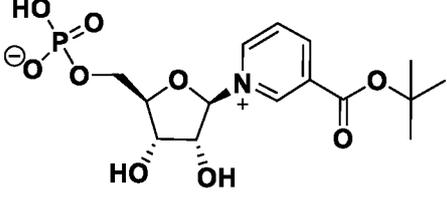
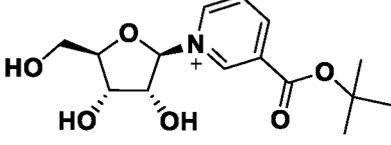
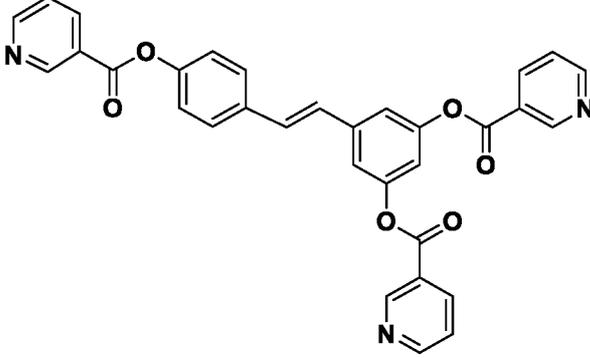
Пример 4: Дополнительная типичная биологическая активность соединений по настоящему изобретению

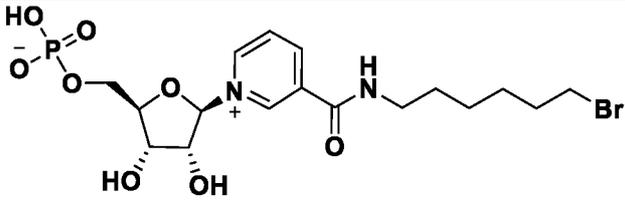
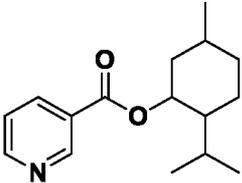
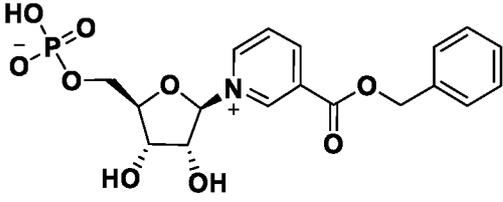
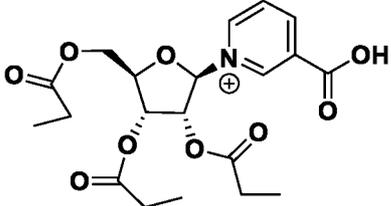
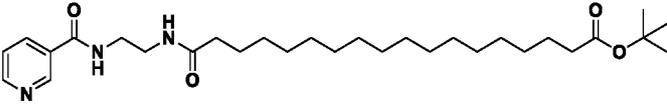
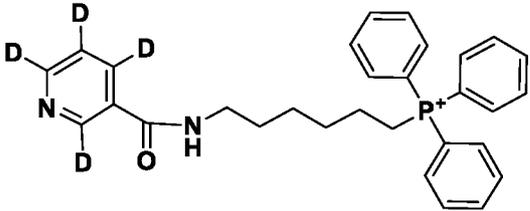
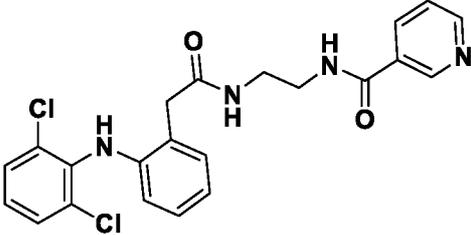
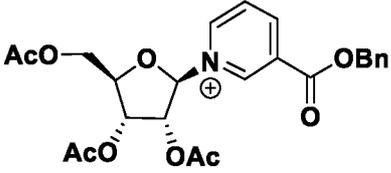
- 10 Биологическую активность определенных соединений, раскрытых в настоящем документе, определяли с использованием следующего метода:
1. Поместить клетки HaCaT в 12-луночные планшеты для тканевых культур с плотностью 200 000 клеток на лунку в 0,75 мл среды для роста DMEM. Инкубировать в течение ночи при 37°C в инкубаторе с 5% CO₂.
 - 15 2. На следующий день приготовить разведения каждого соединения в питательной среде в желаемой конечной концентрации.
 3. Инкубировать клетки, как указано выше, в течение 4 часов.
 4. После инкубации промыть монослой клеток в каждой лунке с помощью 200 мкл PBS и добавить 200 мкл 0,25% трипсина. Дать клеткам подняться в течение 15 минут.
 - 20 5. Как только клетки будут подняты, собрать клетки в стерильную пробирку Эппендорфа объемом 1,5 мл, содержащую 400 мкл DMEM с 2% HI FBS.
 6. Центрифугировать пробирки при 500xg в течение 5 мин.
 7. Вытянуть поверхностно-активное вещество и промыть клетки с помощью 200 мкл холодного PBS.
 - 25 8. Центрифугировать пробирки при 500xg в течение 5 мин.
 9. Вытянуть поверхностно-активное вещество и добавить 400 мкл буфера для холодной экстракции (входит в набор для анализа NAD) и встряхнуть каждую пробирку в течение 10 секунд.
 10. Центрифугировать образцы при 13 000 xg в течение 10 минут для удаления

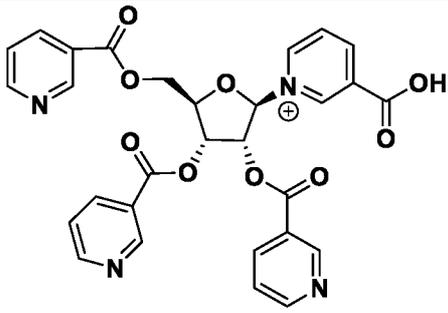
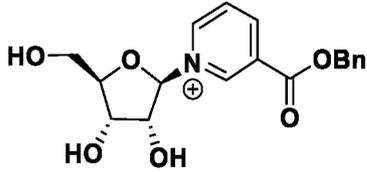
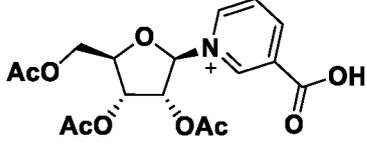
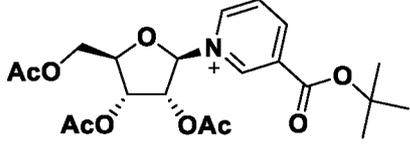
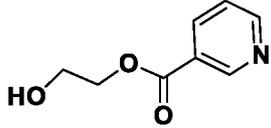
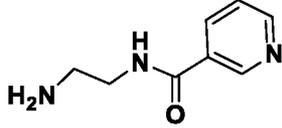
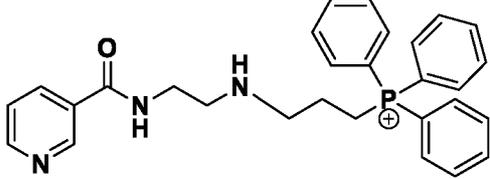
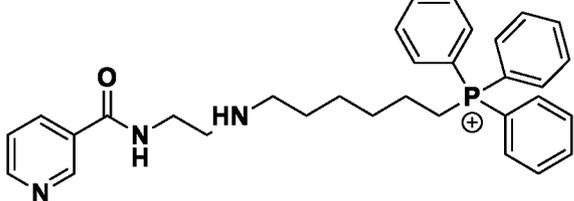
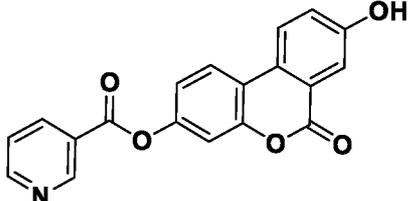
нерастворимого материала.

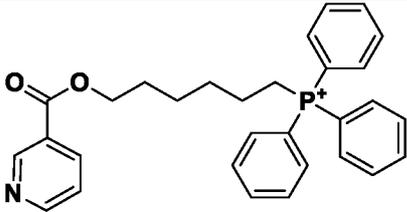
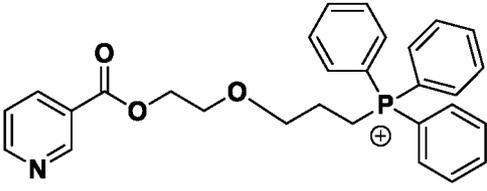
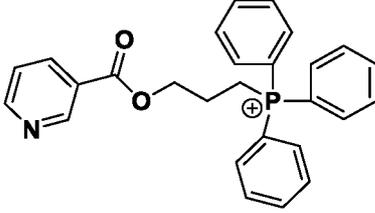
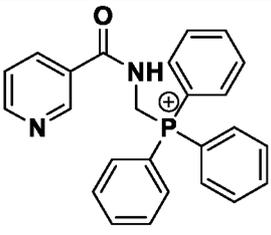
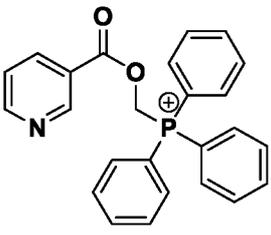
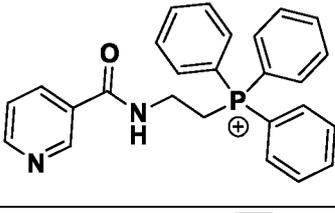
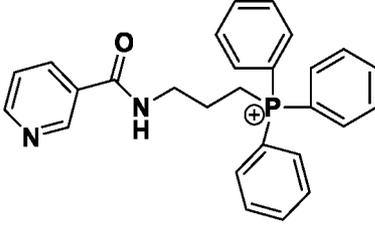
11. Использовать небольшую аликвоту экстракта для определения общей концентрации белка с помощью набора для анализа белка BCA.
12. Депротеинизировать образцы, фильтруя их через спин-фильтр с отсечкой 10 кДа.
- 5 Центрифугировать при 13 000 xg в течение 10 мин.
13. После фильтрации клеточного лизата загрузить 25 мкл образцов в 96-луночный планшет для анализа NAD.
14. Добавить по 25 мкл буфера для экстракции в каждую лунку с образцами, разбавив их в соотношении 1:2. Добавить 50 мкл стандартов в соответствующие лунки.
- 10 15. Подготовить основную реакционную смесь из циклического буфера и смеси ферментов, циклирующих NAD. Добавить по 100 мкл смеси в каждую лунку и инкубировать 5 мин.
16. Добавить по 10 мкл проявителя в каждую лунку.
17. Обеспечить инкубацию планшета при комнатной температуре в течение 1 часа.
- 15 18. Прекратить реакцию, добавив в каждую лунку по 10 мкл стоп-раствора и хорошо перемешать.
19. Измерить поглощение при 450 нм с помощью планшет-ридера.
20. Построить стандартную кривую и нормализовать данные, чтобы определить общий уровень NAD.

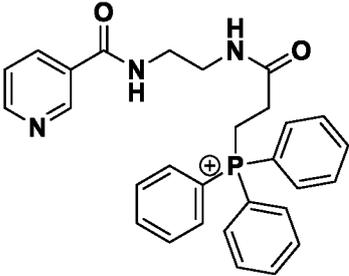
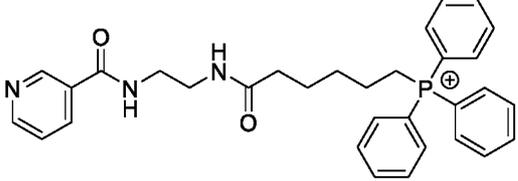
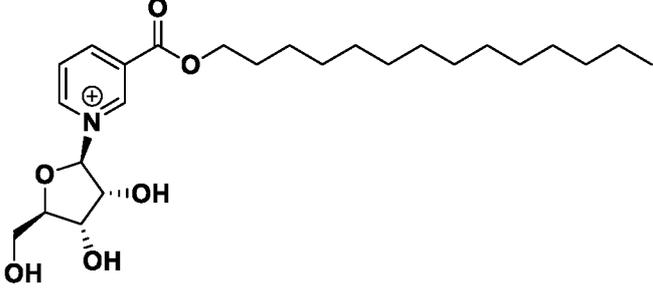
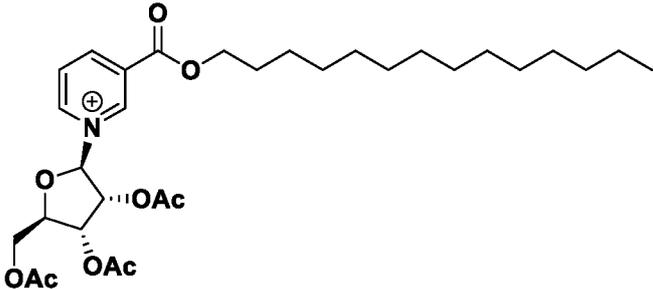
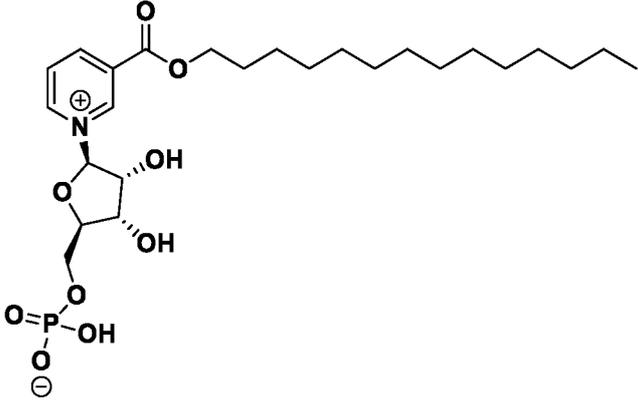
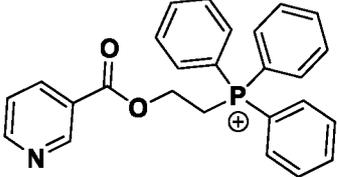
Соединение	Уровень NAD ⁺
	217 пмоль/мг белка
	449 пмоль/мг белка
	697 пмоль/мг белка

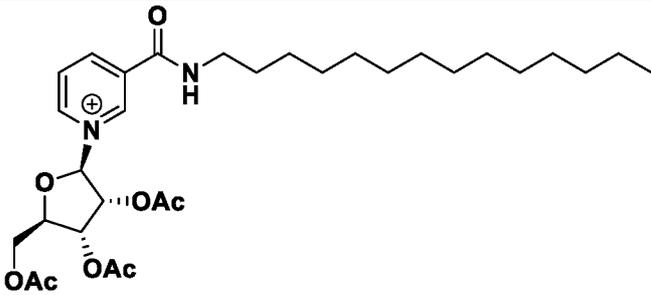
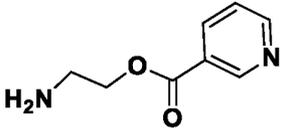
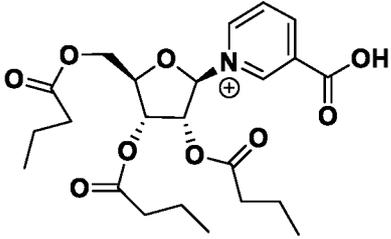
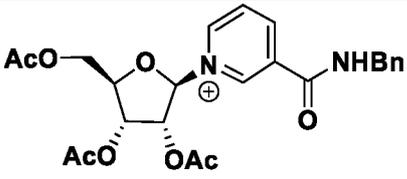
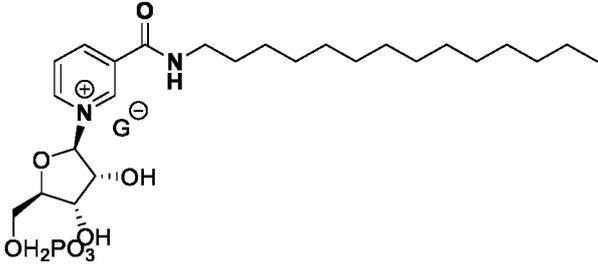
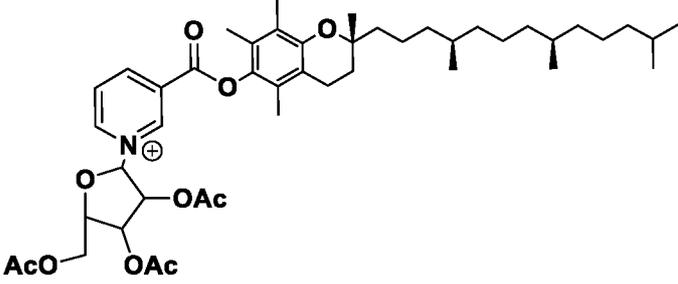
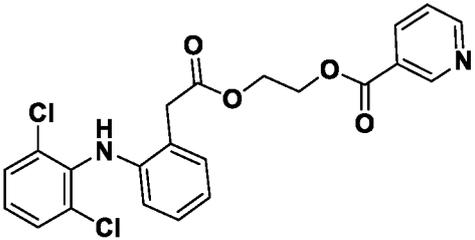
	666 пмоль/мг белка
	323 пмоль/мг белка
	<1 пмоль/мг белка
	<1 пмоль/мг белка
	674 пмоль/мг белка
	<1 пмоль/мг белка
	1162 пмоль/мг белка
	616 пмоль/мг белка

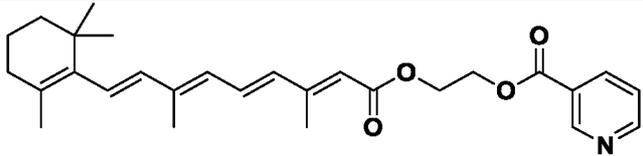
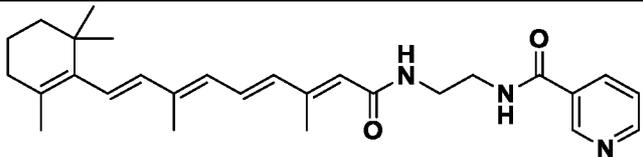
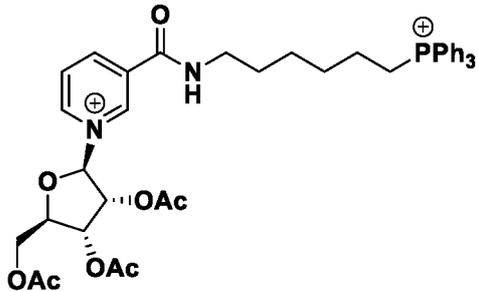
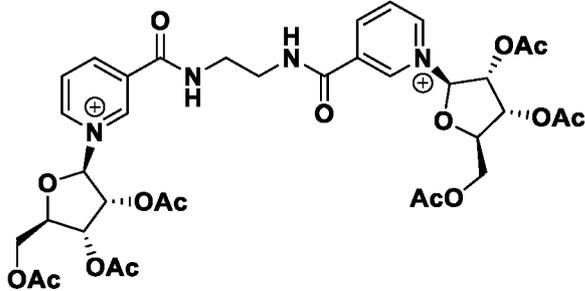
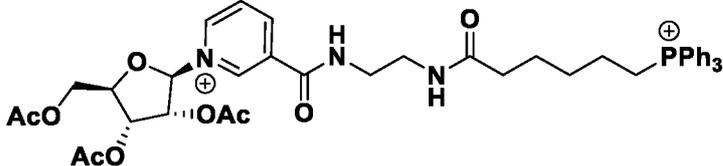
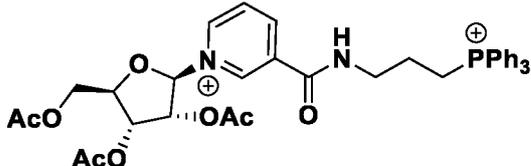
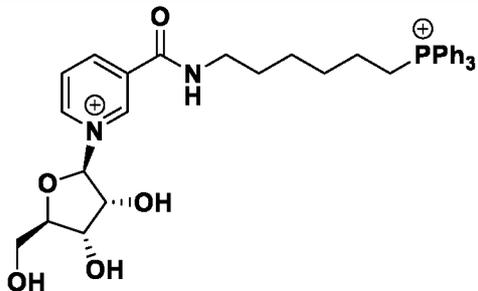
	349 пмоль/мг белка
	<1 пмоль/мг белка
	<1 пмоль/мг белка
	667 пмоль/мг белка
	460 пмоль/мг белка
	435 пмоль/мг белка
	338 пмоль/мг белка
	426 пмоль/мг белка

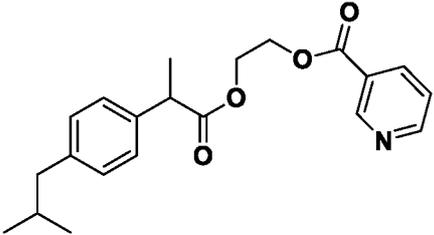
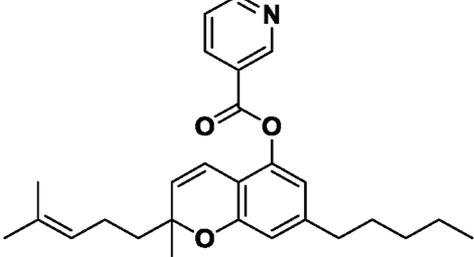
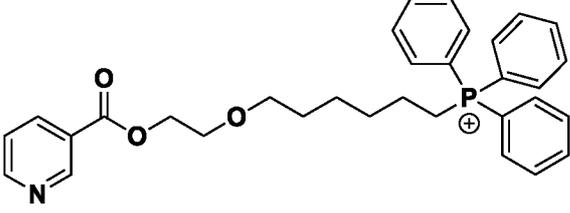
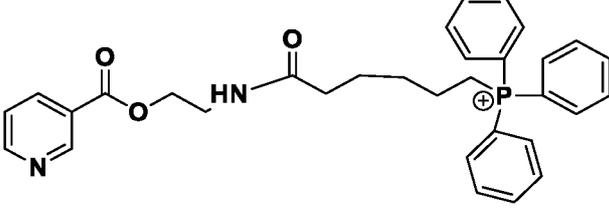
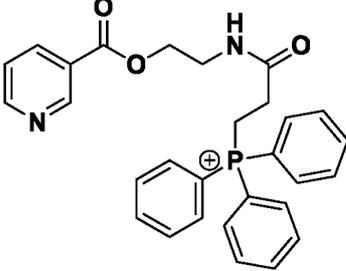
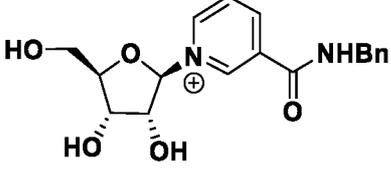
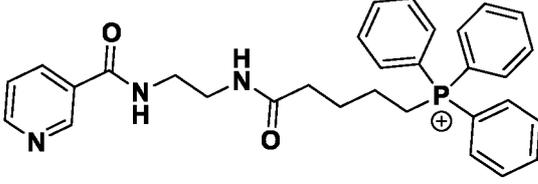
	656 пмоль/мг белка
	463 пмоль/мг белка
	311 пмоль/мг белка
	<1 пмоль/мг белка
	501 пмоль/мг белка
	587 пмоль/мг белка
	391 пмоль/мг белка
	378 пмоль/мг белка
	681 пмоль/мг белка

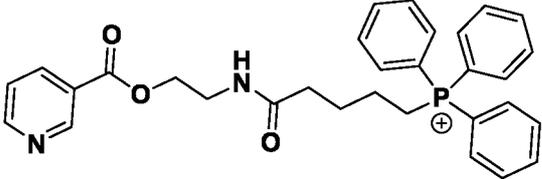
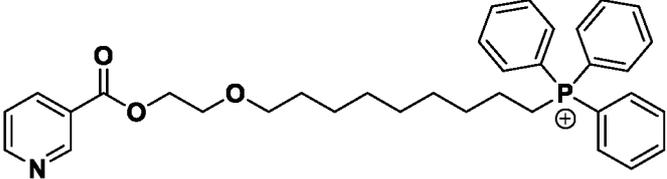
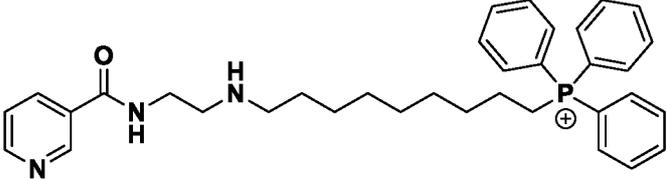
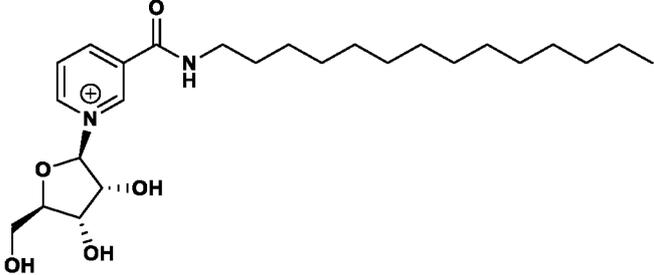
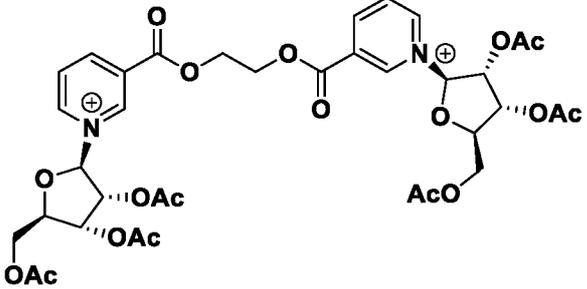
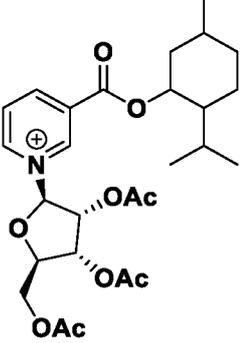
	<1 пмоль/мг белка
	<1 пмоль/мг белка
	576 пмоль/мг белка
	521 пмоль/мг белка
	319 пмоль/мг белка
	466 пмоль/мг белка
	560 пмоль/мг белка

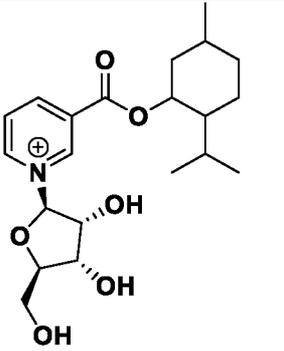
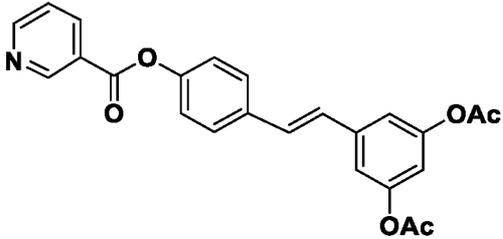
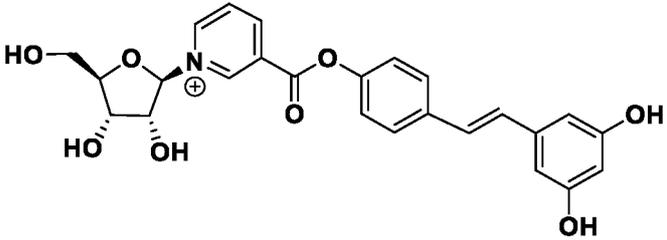
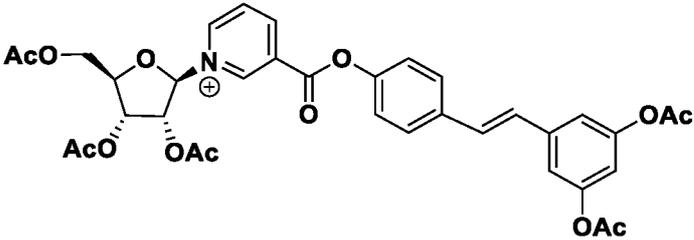
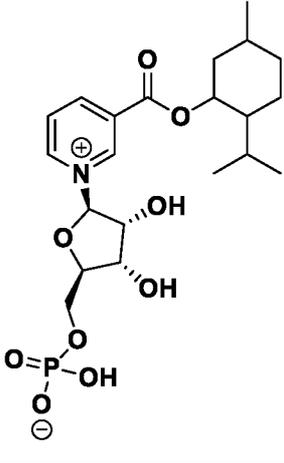
	641 пмоль/мг белка
	607 пмоль/мг белка
	<1 пмоль/мг белка
	<1 пмоль/мг белка
	475 пмоль/мг белка
	<1 пмоль/мг белка

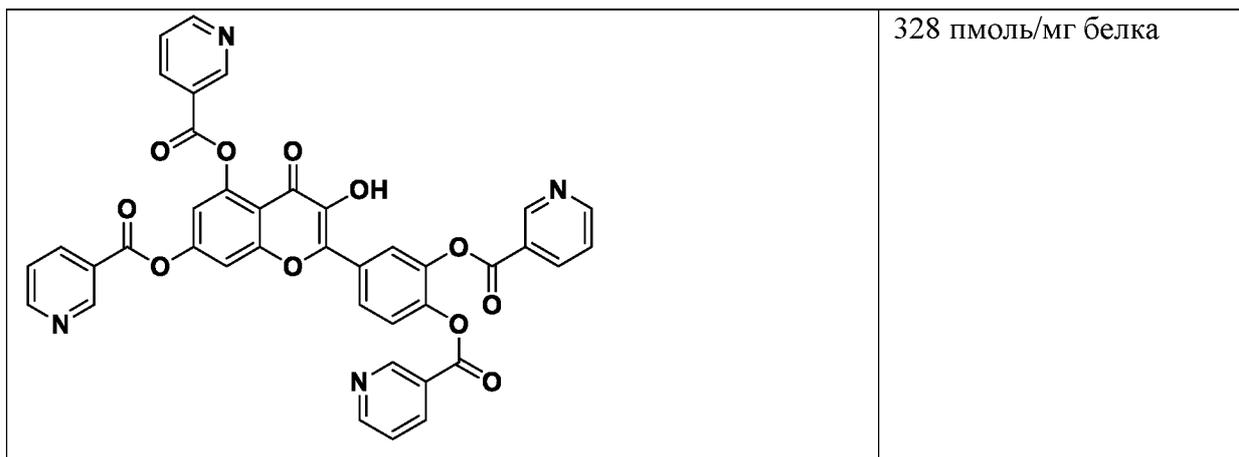
	<p><1 пмоль/мг белка</p>
	<p>562 пмоль/мг белка</p>
	<p>831 пмоль/мг белка</p>
	<p>399 пмоль/мг белка</p>
	<p><1 пмоль/мг белка</p>
	<p>301 пмоль/мг белка</p>
	<p><1 пмоль/мг белка</p>

	788 пмоль/мг белка
	815 пмоль/мг белка
	565 пмоль/мг белка
	354 пмоль/мг белка
	311 пмоль/мг белка
	292 пмоль/мг белка
	285 пмоль/мг белка

	539 пмоль/мг белка
	375 пмоль/мг белка
	230 пмоль/мг белка
	<1 пмоль/мг белка
	478 пмоль/мг белка
	274 пмоль/мг белка
	495 пмоль/мг белка

	508 пмоль/мг белка
	<1 пмоль/мг белка
	395 пмоль/мг белка
	<1 пмоль/мг белка
	655 пмоль/мг белка
	258 пмоль/мг белка

	464 пмоль/мг белка
	122 пмоль/мг белка
	94 пмоль/мг белка
	<1 пмоль/мг белка
	472 пмоль/мг белка



Пример 5: Иллюстративное получение мононуклеозида никотиновой кислоты

NAMN получали в условиях проточной химии, используя путь, представленный на схеме 5. Сначала рибозный материал алкилировали с использованием этилникотината в присутствии триметилсилилтрифлата (TMSOTf) в ацетонитриле. Полученный триацетатный продукт затем деацетилювали с использованием этилата натрия в этаноле с последующим репротонированием с использованием серной кислоты перед очисткой посредством жидкостно-жидкостной экстракции. Затем из полученного триола удаляли воду путем лиофилизации, а затем полученный очищенный триол фосфорилировали с использованием фосфорилхлорида с получением этилового эфира в форме NAMN. Затем сложноэфирную группу омыляют водным раствором гидроксида натрия с получением конечного продукта.

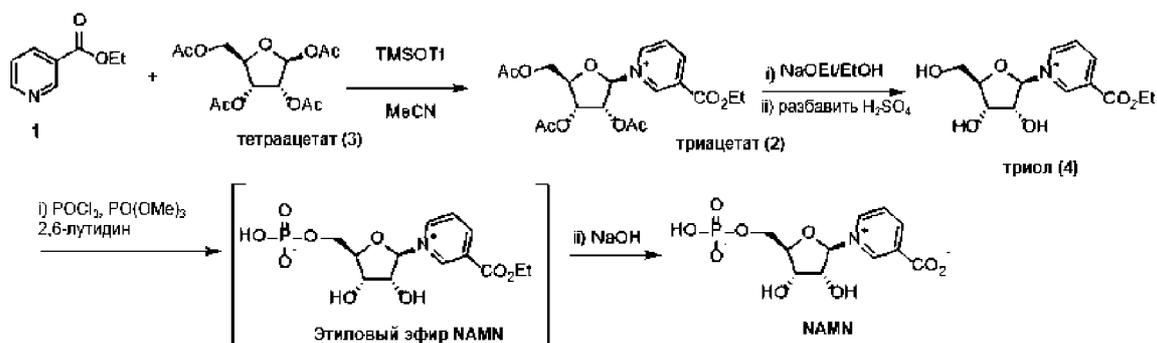


Схема 5. Пример проточного синтеза соединений по настоящему изобретению.

Примерные схемы потока изображены на фиг. 4.

15 Кратко β-D-рибофуранозу **3** (105,3 г, 330,8 ммоль) растворяли в 5 объемах ацетонитрила (413,8 г, 526,4 мл). Затем к раствору добавляли этилникотинат (75 г, 496,2 ммоль). KF ацетонитрила поддерживали на низком уровне (ниже 300 ppm). Измеренная плотность раствора составила 0,883 г/мл.

20 Раствор исходного материала **3** перекачивали со скоростью потока 4,4 г/мин. с помощью диафрагменного насоса и массового расходомера. TMSOTf закачивали из шприца из

нержавеющей стали с помощью шприцевого насоса со скоростью потока 0,667 мл/мин. (или 0,817 г/мин.). Два раствора смешивали с использованием статического миксера, а для измерения теплоты реакции использовали термопару. Затем неочищенный раствор поступал в PFR (30 мл) внутри реактора CASCADE при 40°C в течение времени пребывания 5 минут. После выхода из реактора CASCADE полученную реакционную смесь собирали в колбу-сборник и хранили под азотом до дальнейшего использования.

Масло, содержащее триацетат **2** (67,9 мас.%), использовали в концентрированном виде со стадии алкилирования.

Раствор этилата натрия в этаноле (21 мас.%; Sigma Aldrich) (332,1 г, 382,6 мл) добавляли к 81,1 г этанола, чтобы получить раствор NaOEt с концентрацией 16,9 мас.%. Раствор серной кислоты (98 мас.%) (202,4 г, 2,02 моль, 110 мл) медленно растворяли в воде (540 г) с получением 3 М раствора H₂SO₄ со стехиометрической водой. Неочищенный раствор концентрировали при 20-25°C на роторном испарителе. Количественный ¹H-ЯМР был проведен для определения эффективности с использованием диметилсульфона в качестве внутреннего стандарта в D₂O. Общая масса масла составляла 222,4 г (67,9 мас.% **2**), что давало выход 99,9%. Эта стадия выполнялась в пакетном режиме.

Часть масла (151,3 г, 67,9 мас.% **2**) растворяли в этаноле (400,4 г, 507,5 мл, 5 об.) и добавляли к охлажденному (-5°C) раствору NaOEt в EtOH (16,9 мас.%) (410,9 г, 480,6 мл, 5,55 экв.) с получением гомогенного темно-коричневого раствора. Снятие защиты было завершено в течение 7 минут. Медленно добавляли разбавленную серную кислоту (261,1 г, 142,7 мл, 2,3 экв. по отношению к **2**), поддерживая температуру ниже 0°C, до достижения pH 7. Бикарбонат натрия можно добавлять, если pH ниже 7. Гашение проводят за минимальное время, чтобы предотвратить образование никотиновой кислоты.

Гетерогенный раствор затем фильтровали. Для промывки твердых веществ использовали этанол (4 об. по отношению к **4**). Фильтрат затем концентрировали на роторном испарителе при 20-30°C до неочищенной массы 139,7 г (48,3 мас.% **4**) (x1,75 от теоретической массы триола **4**). Количественный ¹H-ЯМР был проведен для определения активности с использованием диметилсульфона в качестве внутреннего стандарта в D₂O, что указывает на выход 85% перед лиофилизацией.

Масло растворяли в воде (279,4 мл) и промывали толуолом (x3, 116 мл). Полученный водный раствор, содержащий триол **4**, лиофилизировали порциями в течение 2-4 дней. После лиофилизации проводили количественный ¹H-ЯМР для определения активности, используя диметилсульфон в качестве внутреннего стандарта в D₂O. Эффективность каждой лиофилизированной партии триола **4** можно увидеть в таблице ниже. Выход после лиофилизации составил 72,3%.

- Лиофилизированное твердое вещество триола **4** (5,11 г, 7,2 ммоль, 61,0 мас.% **4** партия № JS17-47-6-B-lyo) растворяли в триметилфосфате (18,7 г, 15,6 мл, 5 об.) с получением однородного коричневого раствора. Раствор триола **4** (23,2 г, 13,5 мас.%) анализировали по калибровочной кривой ВЭЖХ для определения эффективности. К раствору добавляли 2,6-
- 5 лутидин (0,78 г, 7,23 ммоль, 1 экв.) до доведения общей концентрации до 13,0 мас.%. Измеренная плотность раствора составила 1,27 г/мл. Раствор заливали в пластиковый шприц. POCl_3 использовали в чистом виде из бутылки и загружали в герметичный стеклянный шприц.
- Раствор триола **4** перекачивали со скоростью 0,079 мл/мин. с помощью шприцевого насоса.
- 10 POCl_3 откачивали из стеклянного шприца с помощью шприцевого насоса со скоростью потока 0,023 г/мин. Обратные клапаны были включены, чтобы гарантировать отсутствие обратного потока. Когда оба потока поступали в баню с сухим льдом/ПА, поддерживаемую при 0°C, раствор триола **4** предварительно охлаждался через 3 мл предварительного охлаждения PFR перед встречей с подаваемым POCl_3 .
- 15 Два раствора смешивали с использованием статического миксера, а для измерения теплоты реакции использовали термопару. Время пребывания реакции составляло 60 минут в 20 мл PFR при 0°C, что давало 95% превращение в этиловый эфир NAMN. После выхода из холодной бани поток неочищенного продукта собирали в колбу-сборник, выдерживаемую при -10°C. Продукт собирали в течение 63 минут.
- 20 Неочищенный фосфорилированный продукт, содержащий этиловый эфир NAMN, использовали непосредственно со стадии фосфорилирования. Гидроксид натрия (40 г, 1 моль) растворяли в воде (960 г) с получением 1 М раствора NaOH. Эта стадия выполнялась в пакетном режиме.
- Раствор неочищенного этилового эфира NAMN омыляли при 18°C добавлением 1 М
- 25 водного раствора NaOH (107 мл, 107 ммоль, 59,5 экв.). Омыление происходило в течение 24 часов при отслеживании реакции с помощью ВЭЖХ и отслеживании pH с помощью цифрового pH-зонда. Конечный pH раствора составлял 9. После завершения омыления, как показала ВЭЖХ, часть материала лиофилизовали и анализировали количественным ^1H -ЯМР. Общий выход фосфорилирования и омыления составляет 66%.
- 30 Сравнение различных путей получения NAMN представлено в таблице 3.

Таблица 5. Сравнение иллюстративных способов получения NAMN

Стадия		Путь А	Путь В
1 (алкилирование)	<i>Описание</i>	время пребывания 5 минут, 5 об. MeCN, 1,1 экв. EtNis, 1,1 экв. TMSOTf	

	<i>Физические свойства</i>	Гомогенный	
	<i>Режим</i>	Поток - PFR	
2 (снятие защиты)	<i>Описание</i>	Концентрат со стадии 1, замена растворителя на EtOH, снятие защиты с помощью 5,75 экв. NaOEt в EtOH, гашение разбавленной H ₂ SO ₄	Телескопические стадии 1 и 2 в потоке, снятие защиты с помощью 5,75 экв. NaOEt в EtOH, охлаждение разбавленной H ₂ SO ₄
	<i>Физические свойства</i>	Снятие защиты является однородным; фильтрация после гашения довольно медленная	Гетерогенный во время снятия защиты; фильтрация после гашения умеренная
	<i>Режим</i>	Поток - PFR	Поток – CSTR
3 (фосфорилирование)	<i>Описание</i>	5 об. TMP, 8 экв. POCl ₃ , от 0 до -5°C, 1 экв. 2,6-лутидина	
	<i>Физические свойства</i>	Переходные твердые вещества в начале реакции – гомогенные в течение нескольких минут	Гетерогенный
	<i>Режим</i>	Поток – PFR	Поток – CSTR или партия
4 (омыление)	<i>Описание</i>	Медленное добавление водного раствора NaOH до pH 9 (обычно 37 экв.) при температуре 18°C	
	<i>Физические свойства</i>	Гетерогенный вначале – гомогенный после добавления всего водного раствора NaOH	
	<i>Режим</i>	Поток – CSTR (контролируется отслеживанием pH)	

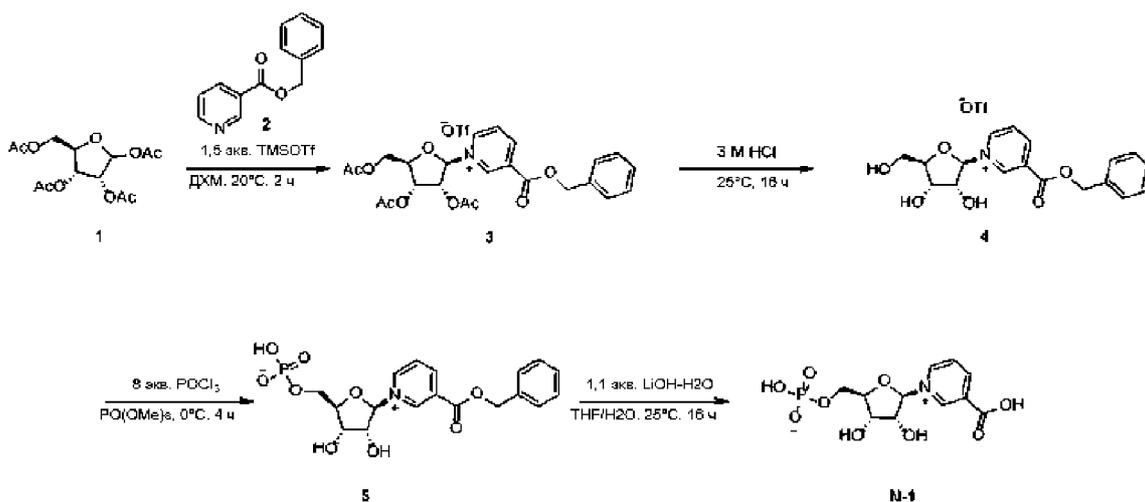
Подводя итог, в данном документе раскрыт альтернативный путь синтеза этилникотината

NAMN и 1,2,3,5-тетраацетата β-D-рибофуранозы путем образования промежуточного этилового эфира. Кроме того, были тщательно разработаны аналитические методы, позволяющие эффективно контролировать ход реакции и чистоту продукта на протяжении всего синтеза. Разработка и интенсификация процесса в периодическом режиме

5 значительно улучшили стоимость реакции и производительность на каждой стадии. Сообщаемое время реакции на каждую стадию сократилось с дней до часов/минут. Были проведены скрининговые исследования для оценки оптимальных реагентов/растворителей, необходимых для повышения кинетики, растворимости и концентрации на каждой стадии. Каждую стадию оценивали на предмет непрерывности потока, и при необходимости

10 демонстрировалась проверка концепции. Кроме того, была разработана модель затрат для продемонстрированного в данном документе процесса, позволяющая добиться того, чтобы стоимость сырья была значительно ниже 800 долларов США/кг.

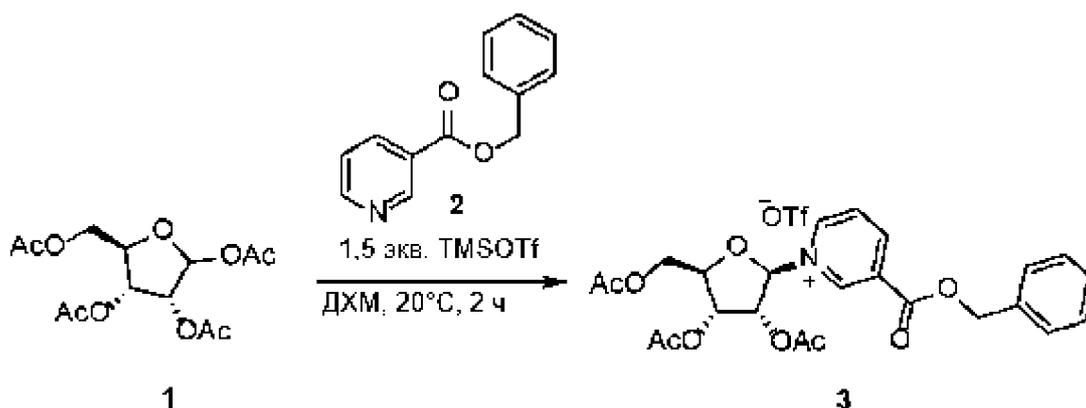
Пример 6: Дополнительное примерное получение моноклеозида никотиновой кислоты



15

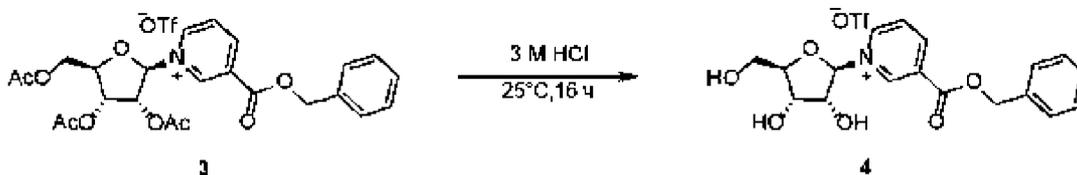
Схема 6. Иллюстративное получение NAMN.

Общая процедура получения соединения 3.



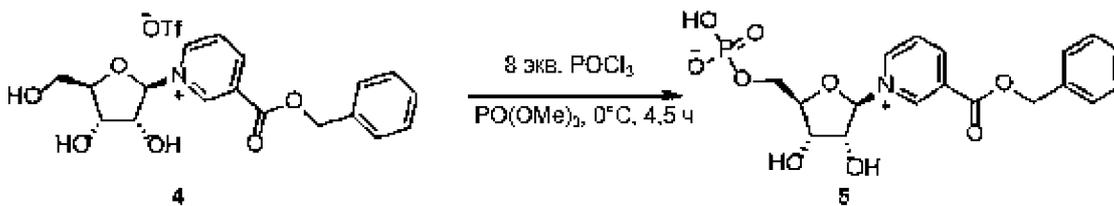
Смесь (3*R*,4*R*,5*R*)-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триил-триацетата (1, 50 г, 157,10 ммоль, 1 экв.), бензилникотината (2, 35,17 г, 164,95 ммоль, 1,05 экв.) в ДХМ (500 мл) добавляли TMSOTf (52,37 г, 235,64 ммоль, 42,58 мл, 1,5 экв.), и затем смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂. ЖХМС (5-95 АВ/1,5 мин., RT =0,653 мин., 472,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Остаток разбавляли с помощью ледяной H₂O 400 мл, смесь нейтрализовали до pH 6–7 насыщенным водным NaHCO₃, остаток экстрагировали с помощью ДХМ 100 мл. Объединенные органические слои промывали солевым раствором 350 мл, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат = 1 : 0 - 0 : 1) с получением 3-((бензилокси)карбонил)-1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (3, 70 г, 148,16 ммоль, выход 94,31%) в виде желтого масла. ЖХМС: Rt = 0,653 мин, m/z = 472,3 (M+H⁺); ¹H ЯМР (400 МГц) δ 9,58 (s, 1H), 9,46 (br d, J = 6,2 Гц, 1H), 9,03 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,37 - 8,30 (m, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 5H), 6,63 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 5,50 - 5,44 (m, 3H), 5,33 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4,76 - 4,67 (m, 1H), 4,57 - 4,41 (m, 2H), 2,14 - 2,07 (m, 9H).

Общая процедура получения соединения 4.



Смесь 3-((бензилокси)карбонил)-1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-диацетокси-5-(ацетоксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (3, 70 г, 148,16 ммоль, 1 экв.), HCl (3 М, 700,00 мл, 14,17 экв.), и затем смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ЖХМС (0-60 АВ/1,5 мин., RT =0,689 мин., 346,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением HCl при 25°C. Остаток разбавляли с помощью H₂O (500 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (300 мл). Водную фазу лиофилизировали с получением 3-((бензилокси)карбонил)-1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (4, 50 г, неочищенный, HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Rt = 0,689 мин., m/z = 346,0 (M+H⁺).

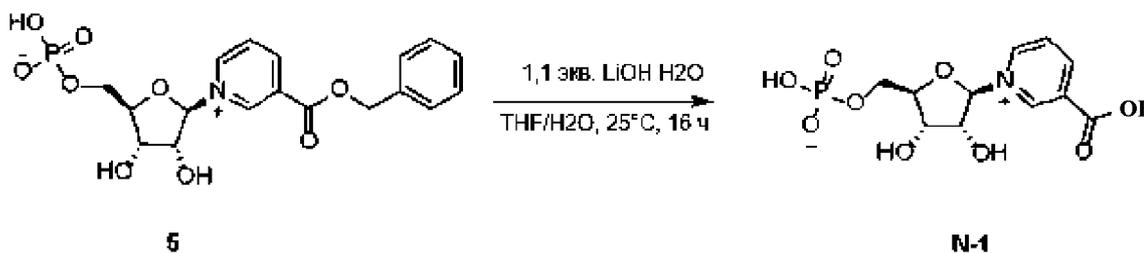
Общая процедура получения соединения 5.



К раствору 3-((бензилокси)карбонил)-1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (**4**, 40 г, 115,49 ммоль, 1 экв.) в PO(OMe)₃ (200 мл) добавляли по каплям POCl₃ (80 мл) при 0°C в течение 0,5 ч. Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 часов. ЖХМС (гасили ледяной H₂O) (0-60АВ/1,5 мин., RT = 0,256 мин., 426,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого МС. Реакционную смесь добавляли медленно в H₂O (200 мл) при 0°C, затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Раствор очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (нейтральное условие, удерживание промывки H₂O 0,5 часа, подвижная фаза: [вода-ACN]; В%: 0%-30%) с получением ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(3-((бензилокси)карбонил)пиридин-1-ий-1-ил)-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфата (**5**, 15 г, 28,56 ммоль, выход 30,53%, чистота 81%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: Rt = 0,181 мин, m/z = 426,1 (M+H⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 9,40 (s, 1H), 9,26 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 8,97 (br d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,24 - 8,17 (m, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 5H), 6,08 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,51 (br d, J = 2,1 Гц, 1H), 4,44 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 4,35 - 4,30 (m, 1H), 4,20 - 3,99 (m, 2H).

Общая процедура получения N-1.



К раствору ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(3-((бензилокси)карбонил)пиридин-1-ий-1-ил)-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфата (**5**, 8 г, 18,81 ммоль, 1 экв.) в THF (60 мл), H₂O (60 мл) добавляли LiOH·H₂O (955,05 мг, 22,76 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Конкретная ЖХМС (0-30 АВ_7мин._ТЗ_5СМ, RT = 0,790 мин., 336,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.) показала основной пик с обнаружением необходимого продукта. Реакционную смесь очищали формой ионно-обменной смолы (H)

с получением ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(3-карбоксопиридин-1-ий-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфата (**N-1**, 2 г, 5,55 ммоль, выход 29,50%, чистота 93%) в виде желтого твердого вещества. **ЖХМС**: $t_R = 0,814$ мин, $m/z = 336,0$ ($M+H$)⁺; **¹H ЯМР** (400 МГц, D₂O) δ 9,45 (s, 1H), 9,28 (d, $J = 6,2$ Гц, 1H), 9,03 (br d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,30 - 8,19 (m, 1H), 6,18 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,62 - 4,57 (m, 1H), 4,51 (t, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,43 - 4,37 (m, 1H), 4,29 - 4,10 (m, 2H).

ВКЛЮЧЕНИЕ ПУТЕМ ССЫЛКИ

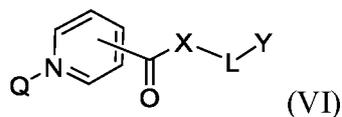
Все патенты США и публикации патентных заявок США и РСТ, упомянутые в данном документе, включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте, как если бы каждая отдельная публикация или патент были конкретно и отдельно указаны как включенные посредством ссылки. В случае возникновения противоречий преимущественную силу имеет настоящая заявка, включая любые содержащиеся в ней определения.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

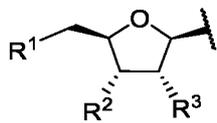
Хотя были обсуждены конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным, а не ограничительным. Многие варианты изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после ознакомления с данным описанием и формулой изобретения, приведенной ниже. Полный объем изобретения должен определяться ссылкой на формулу изобретения вместе с полным объемом ее эквивалентов и описанием вместе с такими вариациями.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру, представленную формулой (VI), или его фармацевтически приемлемая соль:



5 где:



Q отсутствует, представляет собой или H;

R¹ представляет собой HPO₄, H₂PO₄, -OH, -O-ацил или -OC(O)R⁴;

R² и R³ независимо представляют собой -OH, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NHR⁴ или галоген;

R⁴ представляет собой -H, C₁₋₂₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил,

10 где C₁₋₁₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из -OH, галогена, -алкила, -O-алкила, -N-алкила, -алкенила, -алкинила, -O-арила, -O-гетероарила, -N-арила, -N-гетероарила, -арила, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -O-C(O)R^a, -NHC(O)R^a, -NR^aC(O)R^a, -NO₂, -CN и -SO₂R^a, где каждый R^a независимо представляет собой Ar, C₁₋₆ алкил или CH₂Ar; и Ar представляет

15 собой арил или гетероарил;

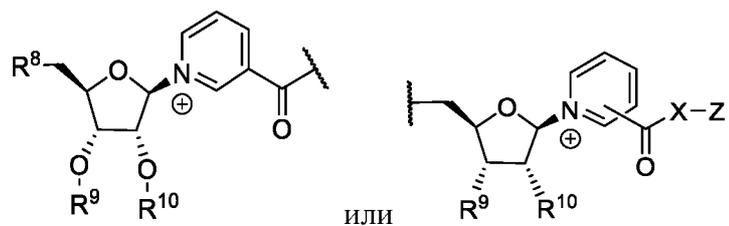
X представляет собой O, NH, NR⁷ или S;

L представляет собой связь, C₁₋₂₀ алкил, арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил, алкокси или -R¹¹-S-S-R¹¹-, где C₁₋₂₀ алкил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из боковой цепи аминокислоты, -OH, галогена, -алкила, -O-

20 алкила, -N-алкила, -алкенила, -алкинила, -O-арила, -O-гетероарила, -N-арила, -N-гетероарила, -арила, -C(O)R^b, -CO₂R^b, -O-C(O)R^b, -NHC(O)R^b, -NR^bC(O)R^b, -NO₂, -CN и -SO₂R^b, и арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил и алкокси необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из -OH, галогена, -алкила, -O-алкила, -N-алкила, -алкенила, -алкинила, -O-арила, -O-гетероарила, -N-арила, -N-гетероарила, -

25 арила, -C(O)R^b, -CO₂R^b, -O-C(O)R^b, -NHC(O)R^b, -NR^bC(O)R^b, -NO₂, -CN и -SO₂R^b, где каждый R^b независимо представляет собой Ar, C₁₋₆ алкил или CH₂Ar; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

Y представляет собой -C(O)NH₂, -C(O)OH, -R⁵, -P(R⁷)₃, -NH₂, -NHR⁵, , -SH или -OH;



R^5 представляет собой $-C(O)R^4$,

или ;

R^7 отдельно выбран в каждом случае из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного арила;

R^8 представляет собой HPO_4 , H_2PO_4 , $-OH$ или $-OC(O)R^4$;

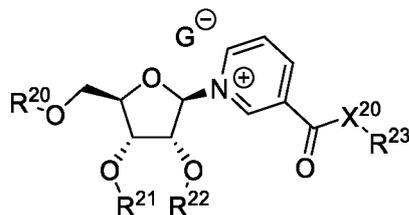
R^9 и R^{10} независимо представляют собой $-H$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NHR^4$ или галоген;

R^{11} представляет собой C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-алкила$, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-гетероарила$, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-O-C(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^a$, где каждый R^a независимо представляет собой Ar , C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил; и

Z представляет собой H или C_{1-20} алкил; или Z и R^1 необязательно объединены в виде связи с образованием макроцикла,

при условии, если X представляет собой O , NH или NR^7 , и L представляет собой C_{1-20} алкил, арил, гетероарил или алкокси, то Y не представляет собой $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-R^5$, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-SH$ или $-OH$.

2. Соединение по п. 1, имеющее структуру, представленную формулой VIa:



VIa

где,

R^{20} представляет собой H , $P(O)_2OH$, $P(O)(OH)_2$ или ацил;

каждый из R^{21} и R^{22} независимо представляет собой H или ацил;

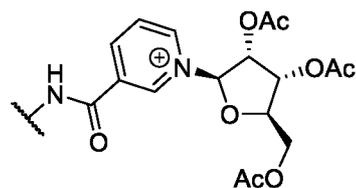
R^{23} представляет собой H , алкил, циклоалкил, аралкил или арил;

R^{24} представляет собой H или алкил;

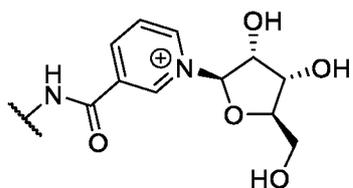
X^{20} представляет собой O , $N(R^{24})$ или S ; и

G представляет собой анион.

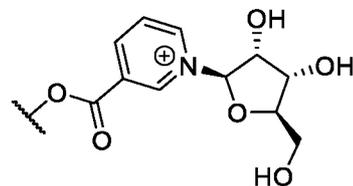
3. Соединение по п. 2, где R^2 представляет собой H.
4. Соединение по п. 2, где R^2 представляет собой $P(O)(OH)_2$.
5. Соединение по п. 2, где R^2 представляет собой ацил (*например*, алкилацил или гетероарилацил).
6. Соединение по любому из пп. 2-5, где R^{21} представляет собой H.
7. Соединение по любому из пп. 2-5, где R^{21} представляет собой ацил (*например*, алкилацил или гетероарилацил).
8. Соединение по любому из пп. 2-7, где R^{22} представляет собой H.
- 10 9. Соединение по любому из пп. 2-7, где R^{22} представляет собой ацил (*например*, алкилацил или гетероарилацил).
10. Соединение по любому из пп. 2-9, где X^{20} представляет собой O.
11. Соединение по любому из пп. 2-9, где X^{20} представляет собой NH.
12. Соединение по любому из пп. 2-9, где X^{20} представляет собой S.
- 15 13. Соединение по любому из пп. 2-12, где R^{23} представляет собой H.
14. Соединение по любому из пп. 2-12, где R^{23} представляет собой алкил.
15. Соединение по п. 14, где R^{23} представляет собой алкиламиноалкил.
16. Соединение по п. 14, где R^{23} представляет собой алкиламидоалкил.
17. Соединение по любому из пп. 2-12, где R^{23} представляет собой аралкил (*например*, бензил).
- 20 18. Соединение по любому из пп. 2-12, где R^{23} представляет собой арил (*например*, фенил).
19. Соединение по любому из пп. 2-12, где R^{23} представляет собой циклоалкил (*например*, циклогексил).
- 25 20. Соединение по любому из пп. 2-19, где R^{23} замещен триарилфосфонием (*например*, $P^+(Ph)_3$).
21. Соединение по любому из пп. 2-20, где R^{23} замещен винилом (*например*, фенилвинилом, таким как дигидроксифенилвинил или диацетилфенилвинил).
22. Соединение по любому из пп. 2-21, где R^{23} замещен амидо.



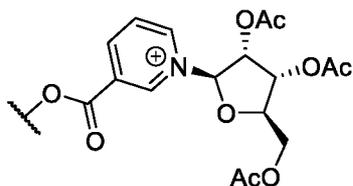
- 30 23. Соединение по п. 22, где R^{23} замещен или



24. Соединение по любому из пп. 2-23, где R^{23} замещен эфиром.



25. Соединение по п. 24, где R^{23} замещен или

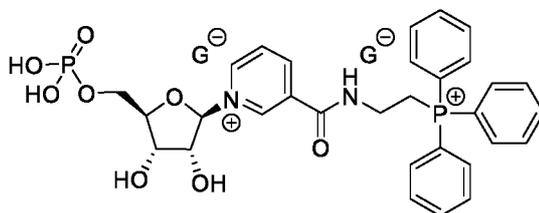
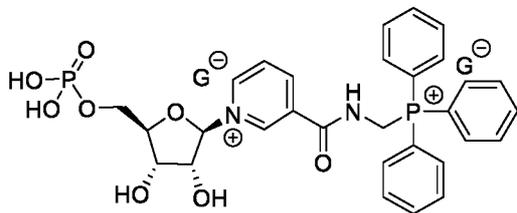


5 26. Соединение по любому из пп. 2-25, где R^{23} замещен галогеном (например, бромом).

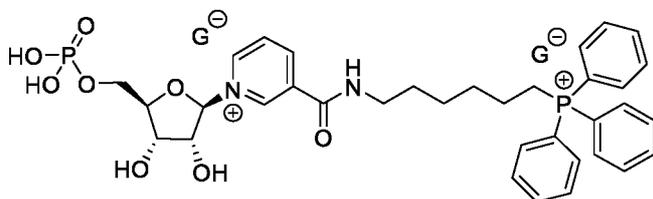
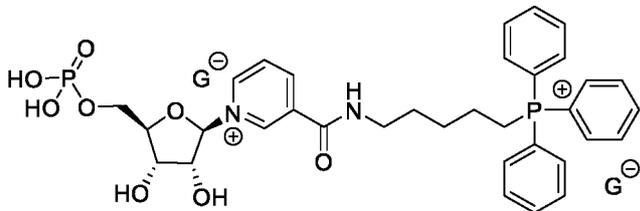
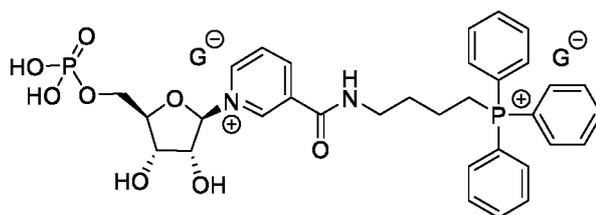
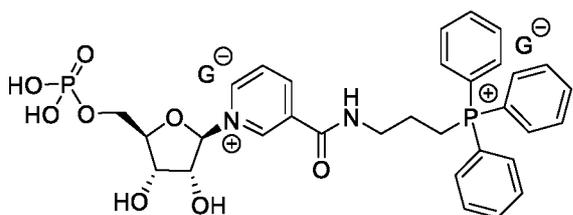
27. Соединение по любому из пп. 2-26, где R^{23} замещен алкилом.

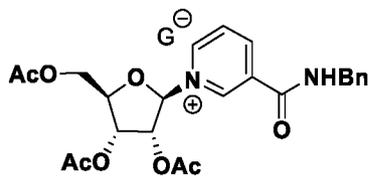
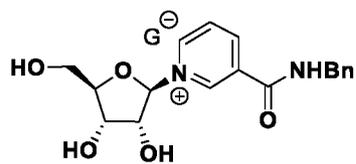
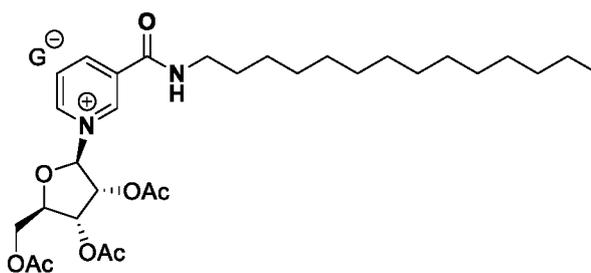
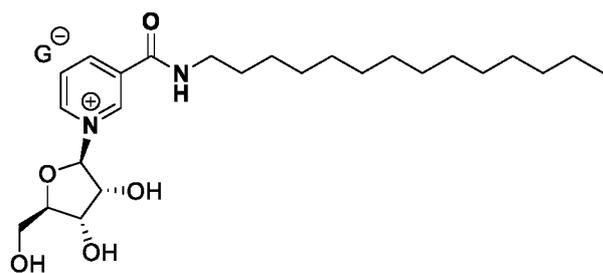
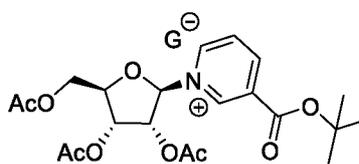
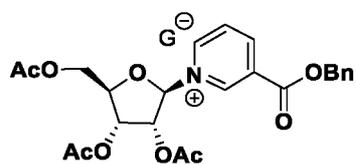
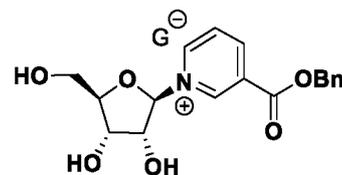
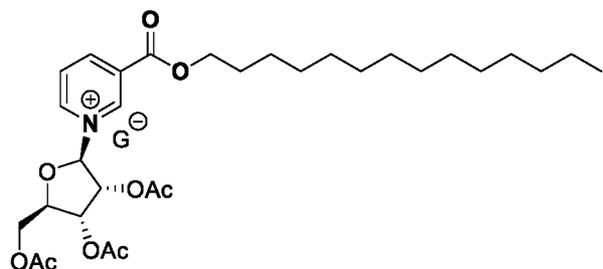
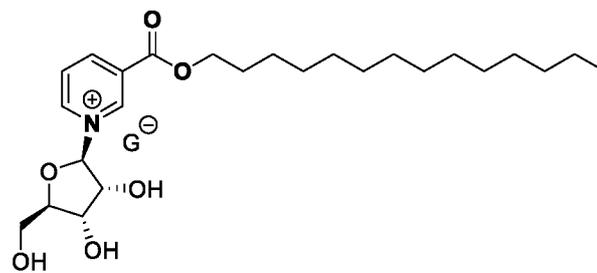
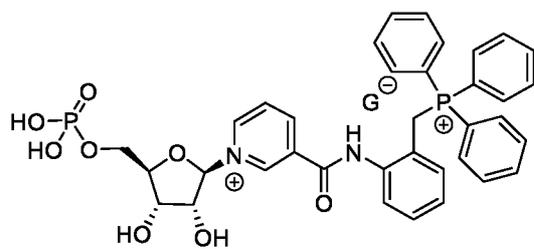
28. Соединение по любому из пп. 2-27, где G представляет собой фармацевтически приемлемый анион.

29. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

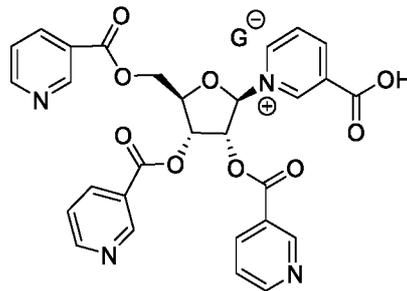
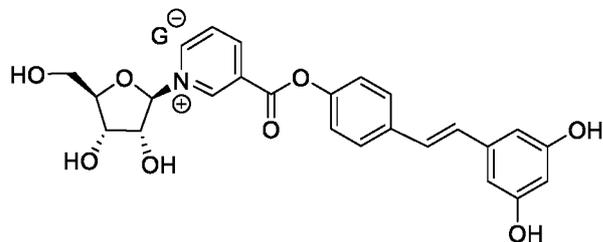


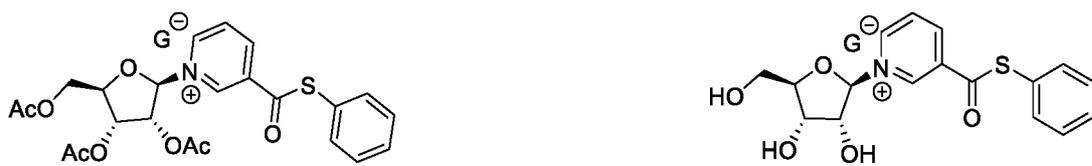
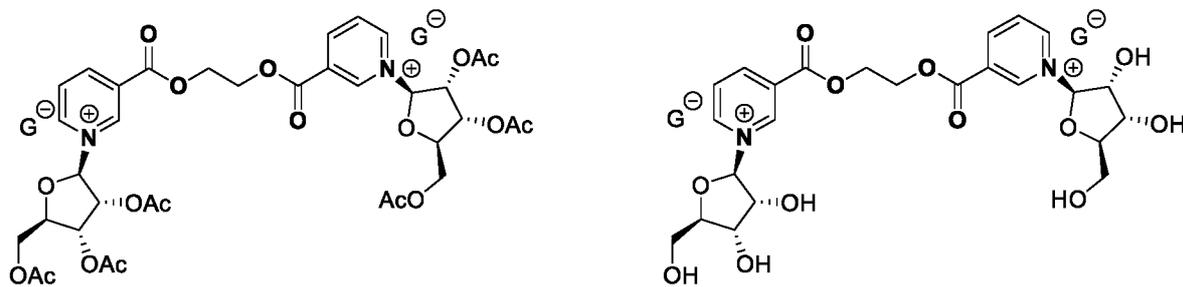
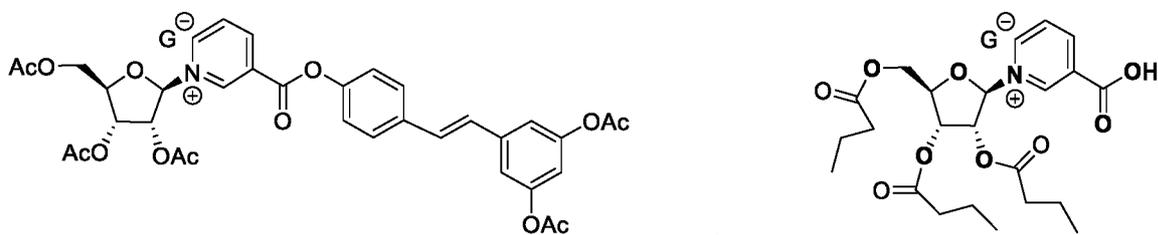
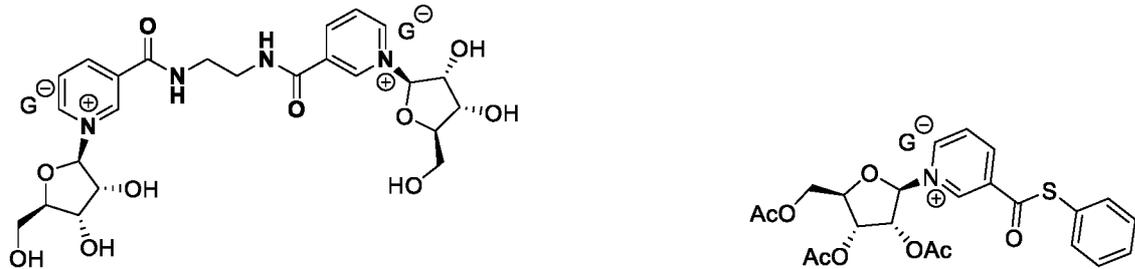
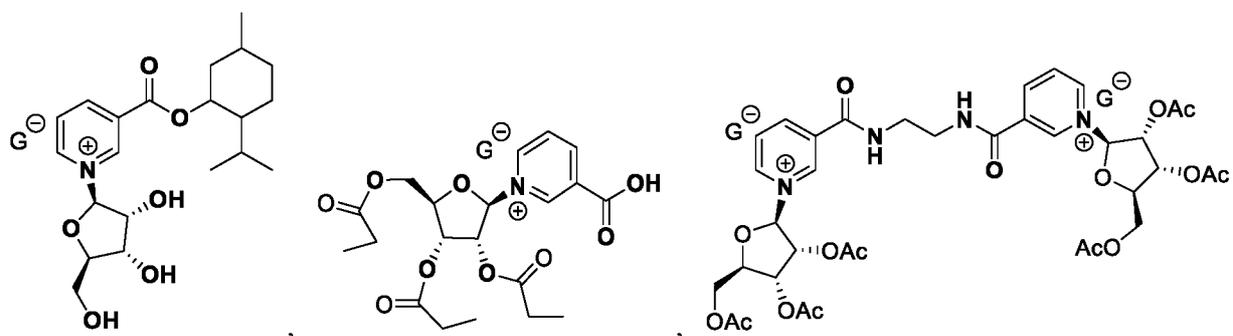
10



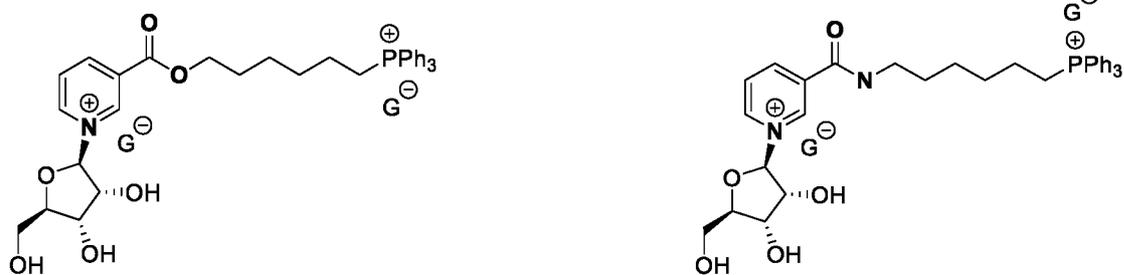


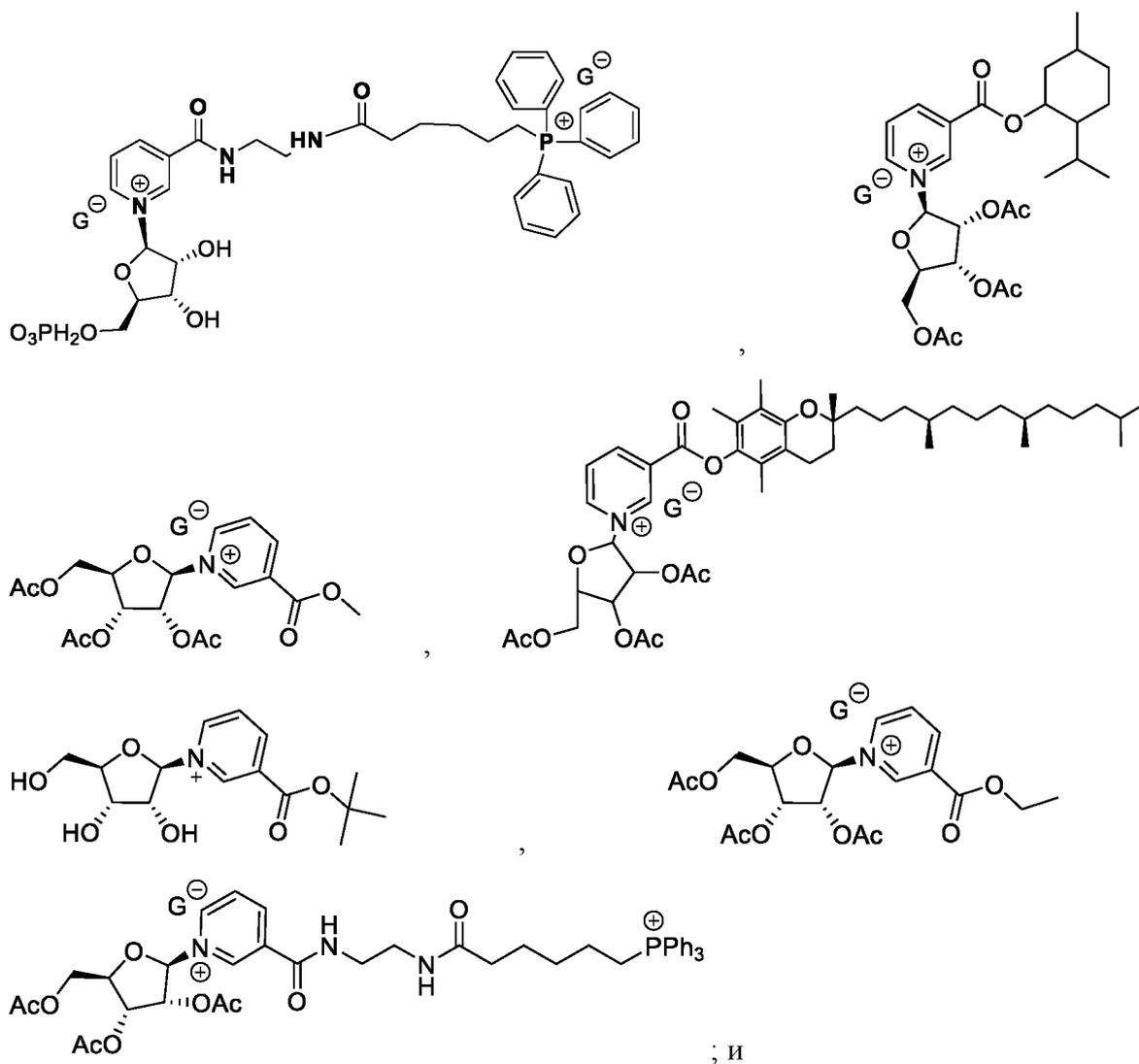
5





5

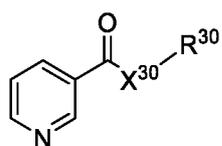




и

5 где G представляет собой фармацевтически приемлемый анион.

30. Соединение по п. 1, имеющее структуру, представленную формулой VIb:



VIb,

где,

10 R^{30} представляет собой алкил, арил, гетероарил или циклоалкил;

X^{30} представляет собой O, N(R^{34}) или S; и

R^{34} представляет собой H или алкил.

31. Соединение по п. 30, где X^{30} представляет собой NH.

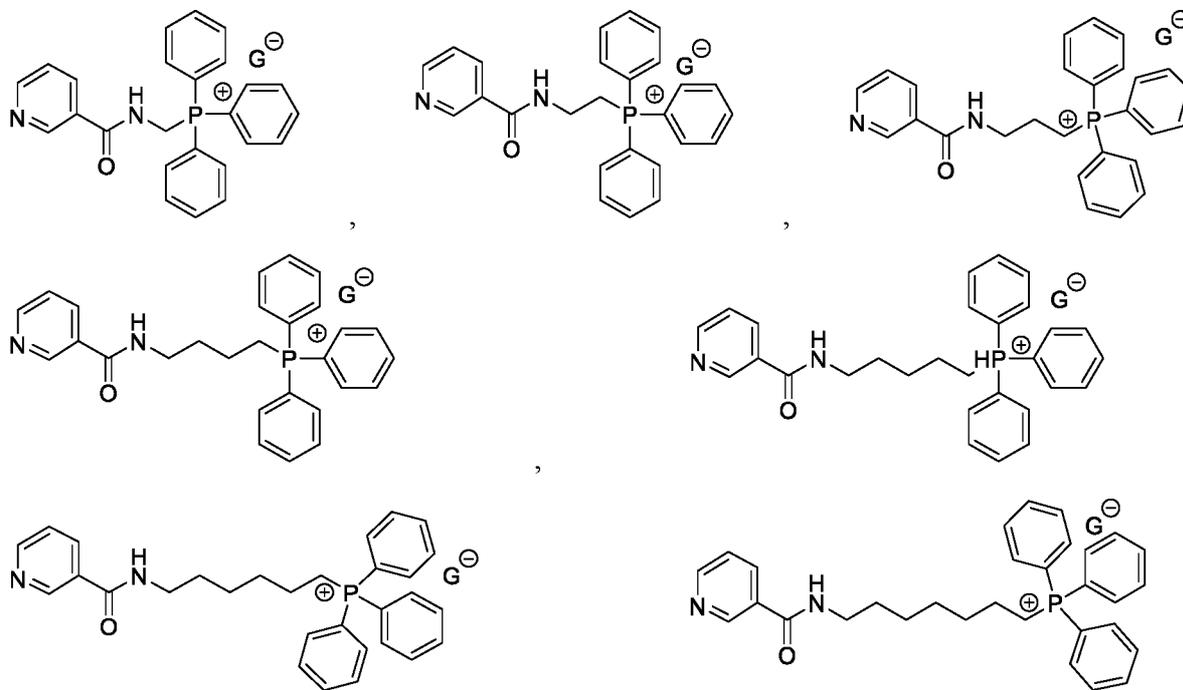
32. Соединение по п. 30, где X^{30} представляет собой O.

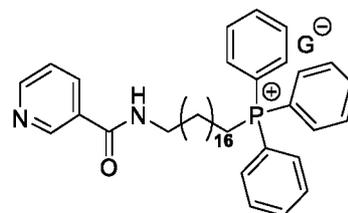
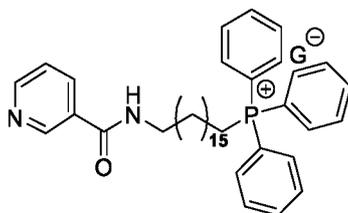
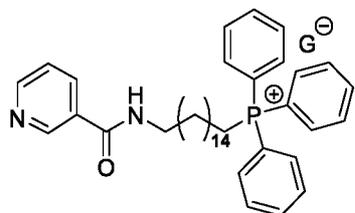
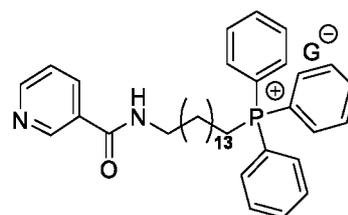
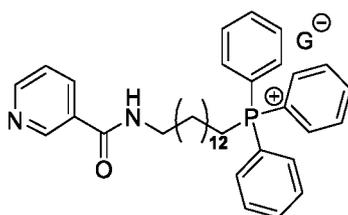
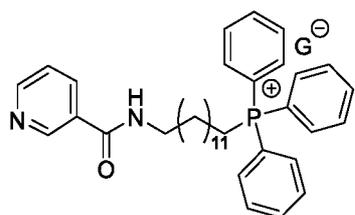
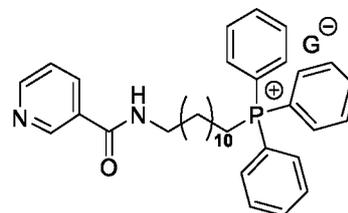
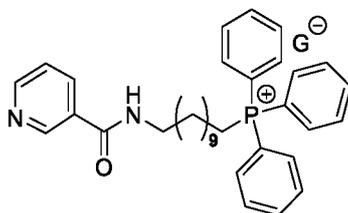
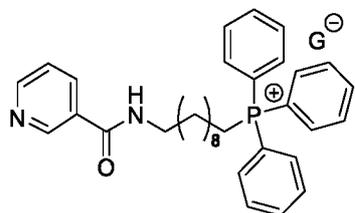
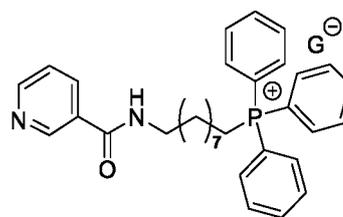
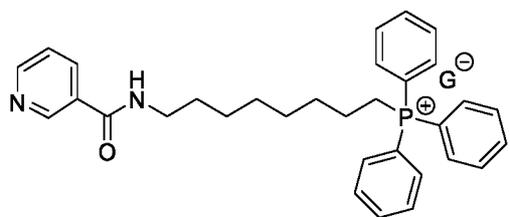
15 33. Соединение по любому из пп. 30-32, где R^{30} представляет собой алкил.

34. Соединение по любому из пп. 30-32, где R^{30} представляет собой циклоалкил.

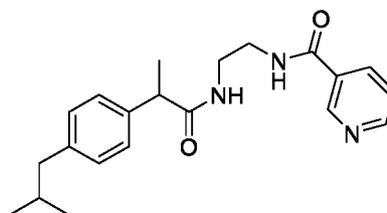
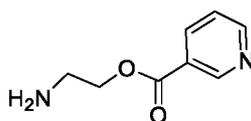
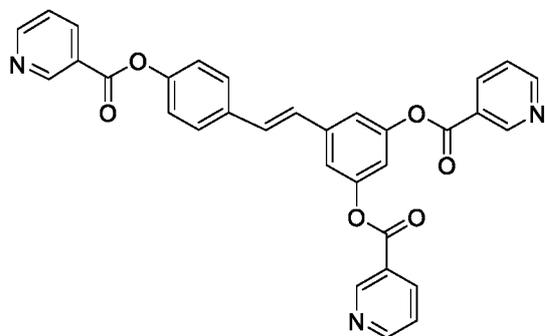
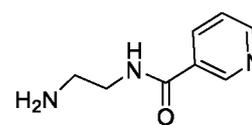
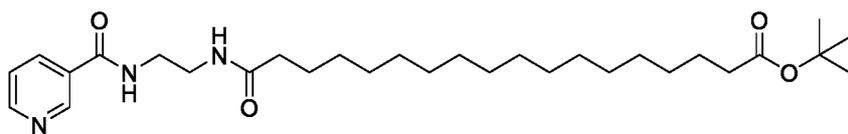
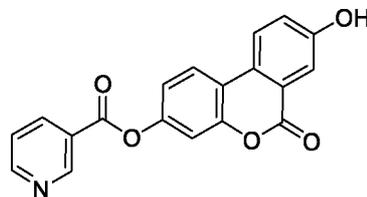
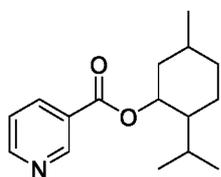
35. Соединение по любому из пп. 30-32, где R^{30} представляет собой арил.

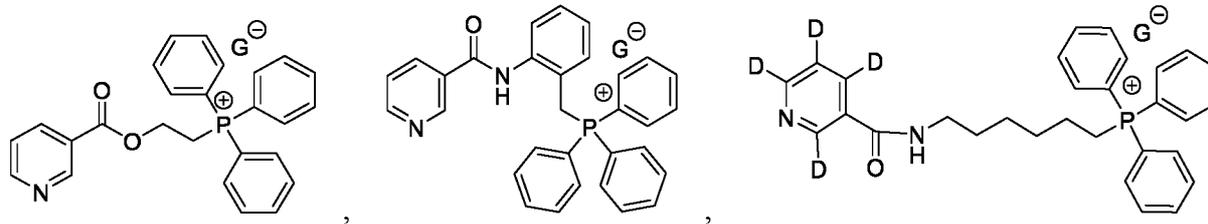
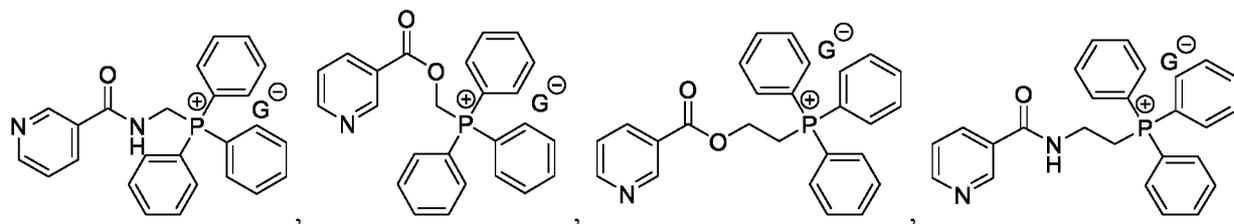
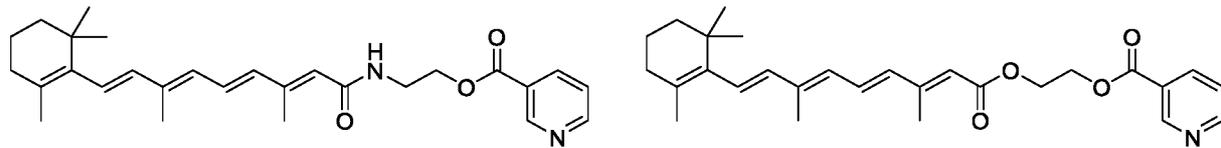
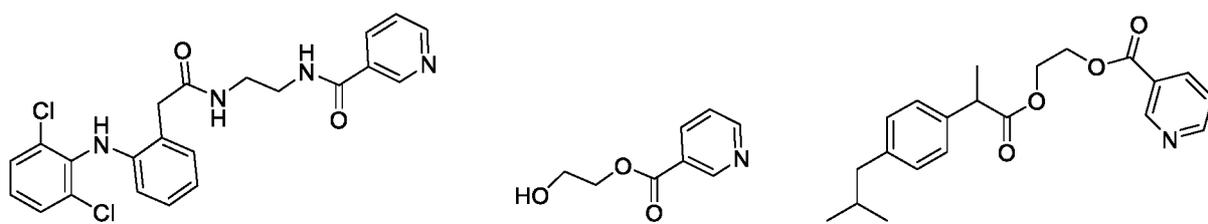
36. Соединение по любому из пп. 30-32, где R^{30} представляет собой гетероарил.
37. Соединение по любому из пп. 30-36, где R^{30} замещен триарилфосфонием (*например*, $P^+(Ph)_3$).
38. Соединение по любому из пп. 30-37, где R^{30} замещен алкилом.
- 5 39. Соединение по любому из пп. 30-38, где R^{30} замещен гидроксиллом.
40. Соединение по любому из пп. 30-39, где R^{30} замещен амидо (*например*, алкиламидо, эфиралкиламидо, алкиларилалкиламидо, ариламиноаралкиламидо, ретиониламидо или триарилфосфонийалкиламидо).
41. Соединение по любому из пп. 30-40, где R^{30} замещен amino (*например*,
10 триарилфосфонийалкиламино).
42. Соединение по любому из пп. 30-41, где R^{30} замещен алкокси (*например*, триарилфосфонийалкокси).
43. Соединение по любому из пп. 30-42, где R^{30} замещен алкенилом (*например*, арилвинилом).
- 15 44. Соединение по любому из пп. 30-43, где R^{30} замещен эфиром (*например*, алкиларилэфиром, ариламиноаралкилэфиром, ретионилэфиром или триарилфосфонийалкилэфиром).
45. Соединение по п. 1, причем соединение выбрано из группы, состоящей из:



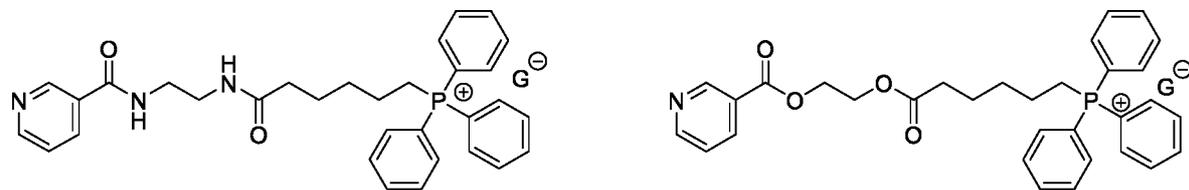
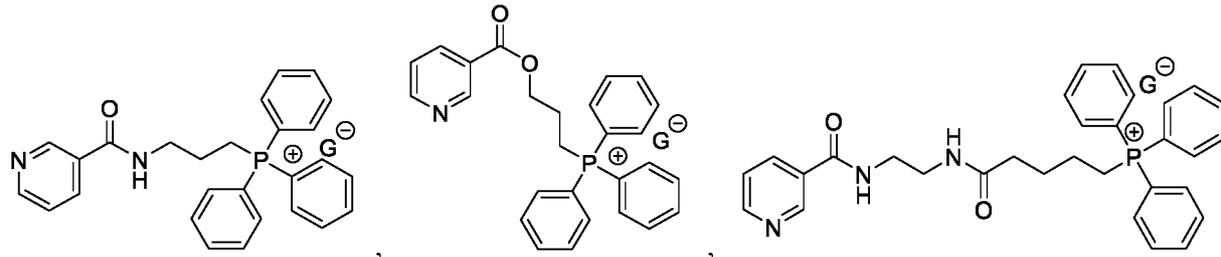


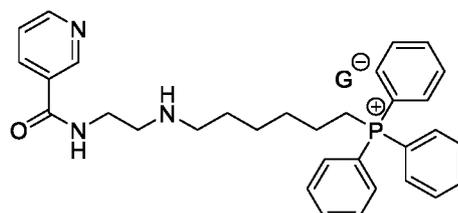
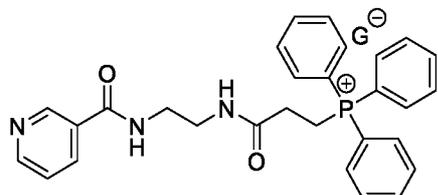
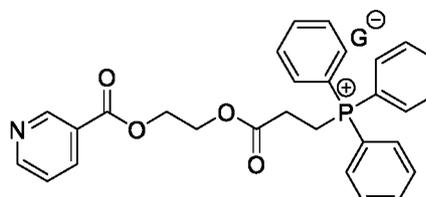
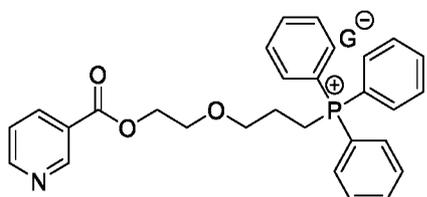
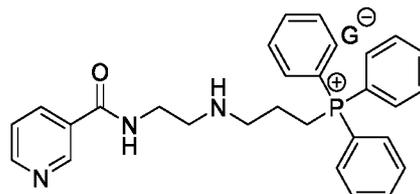
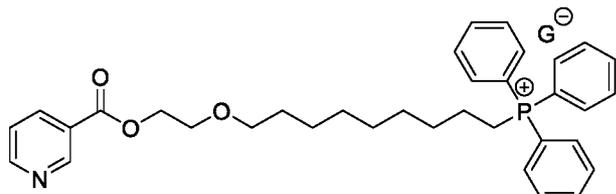
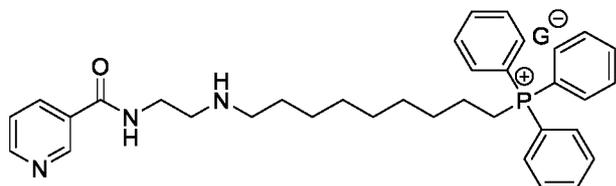
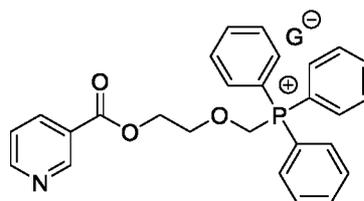
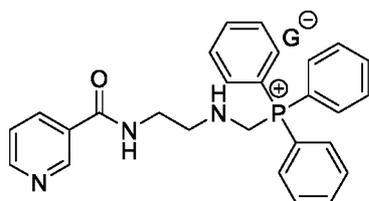
5



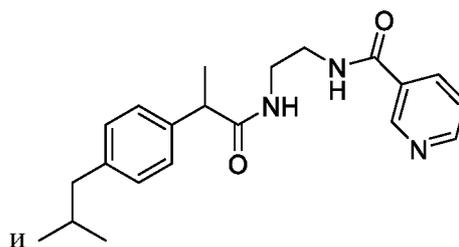
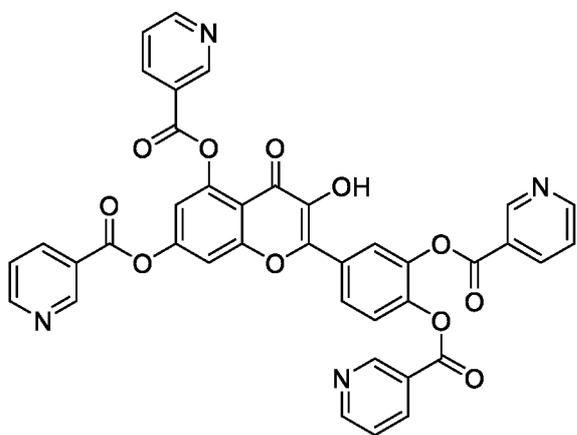
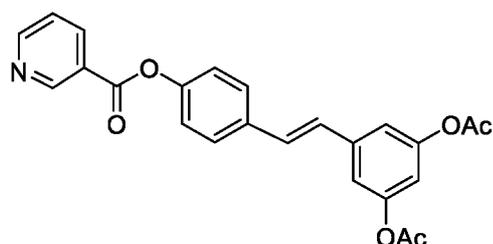
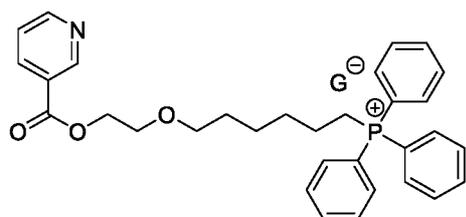


5





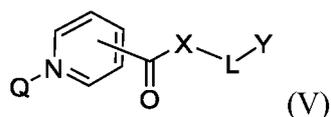
5



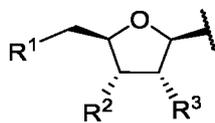
и ; и

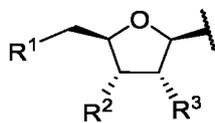
где G представляет собой фармацевтически приемлемый анион.

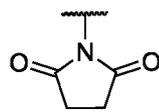
46. Соединение никотината/никотинамидрибозида или производное по формуле (V) или его соль, гидрат или сольват:

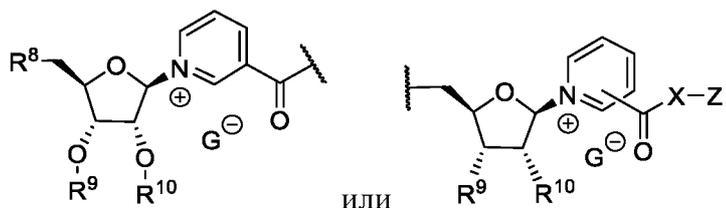


где:



- 5 Q отсутствует, представляет собой  или H;
 R^1 представляет собой HPO_4 , H_2PO_4 , $-OH$ или $-OC(O)R^4$;
 R^2 и R^3 независимо представляют собой $-OH$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NHR^4$ или галоген;
 R^4 представляет собой $-H$, C_{1-20} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены
 10 одной или несколькими группами, выбранными из $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-алкила$, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-гетероарила$, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-O-C(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^a$, где каждый R^a независимо представляет собой Ar , C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил;
- 15 X представляет собой O, NH, NR^7 или S;
 L представляет собой связь, C_{1-20} алкил, арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил, алкокси или $-R^{11}-S-S-R^{11}-$, где C_{1-20} алкил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из боковой цепи аминокислоты, $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-алкила$, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-гетероарила$, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^b$, $-CO_2R^b$, $-O-C(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^b$, и арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил и алкокси необязательно замещены
 20 одной или несколькими группами, выбранными из $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-алкила$, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-гетероарила$, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^b$, $-CO_2R^b$, $-O-C(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^b$, где
 25 каждый R^b независимо представляет собой Ar , C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

Y представляет собой $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-R^5$, $-P(R^7)_3$, $-NH_2$, $-NHR^5$, , $-SH$ или $-OH$;



R⁵ представляет собой –C(O)R⁴,

или ;

R⁷ отдельно выбран в каждом случае из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₁₋₆ алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного арила;

R⁸ представляет собой HPO₄, H₂PO₄, –OH или –OC(O)R⁴;

R⁹ и R¹⁰ независимо представляют собой –H, –C(O)R⁴, –C(O)OR⁴, –C(O)NHR⁴ или галоген;

R¹¹ представляет собой C₁₋₁₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C₁₋₁₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены

одной или несколькими группами, выбранными из –OH, галогена, –алкила, –O–алкила, –N–алкила, –алкенила, –алкинила, –O–арила, –O–гетероарила, –N–арила, –N–гетероарила, –арила, –C(O)R^a, –CO₂R^a, –O–C(O)R^a, –NHC(O)R^a, –NR^aC(O)R^a, –NO₂, –CN и –SO₂R^a, где каждый R^a независимо представляет собой Ar, C₁₋₆ алкил или CH₂Ar; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

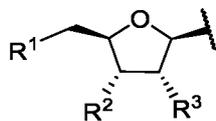
G представляет собой анион (например, фармацевтически приемлемый анион); и

Z представляет собой H или C₁₋₂₀ алкил; или Z и R¹ необязательно объединены в виде связи с образованием макроцикла,

при условии, если X представляет собой O, NH или NR⁷, и L представляет собой C₁₋₂₀ алкил, арил, гетероарил или алкокси, то Y не представляет собой –C(O)NH₂, –C(O)OH, –R⁵, –NH₂,

–NHR⁵, –SH или –OH.

47. Соединение по п. 46, где



Q представляет собой

R¹ представляет собой H₂PO₄;

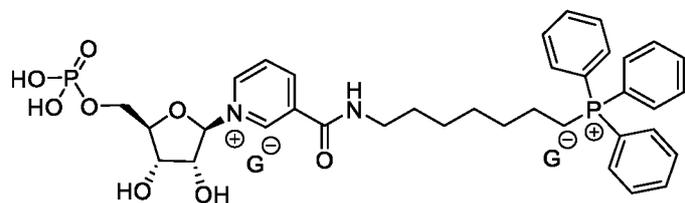
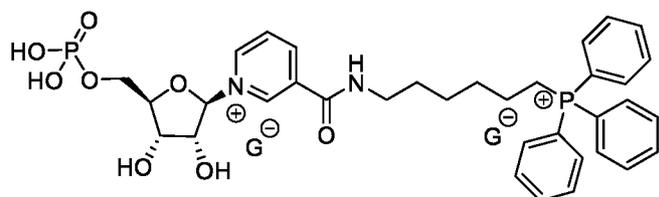
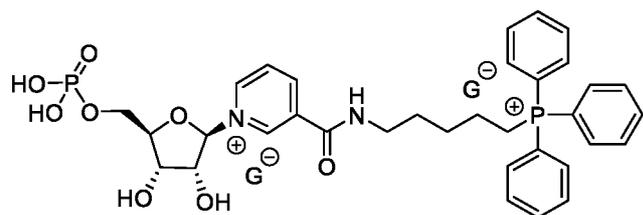
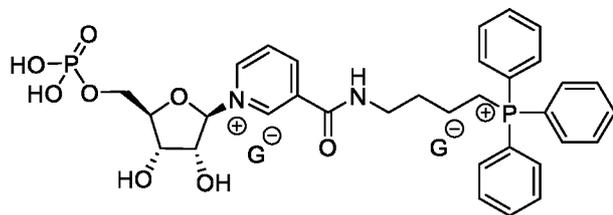
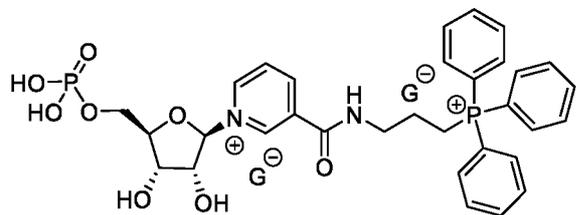
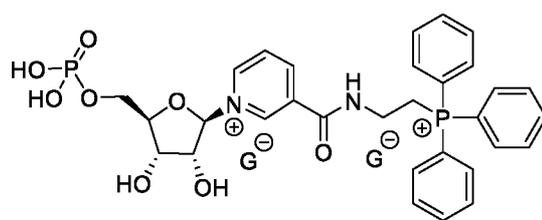
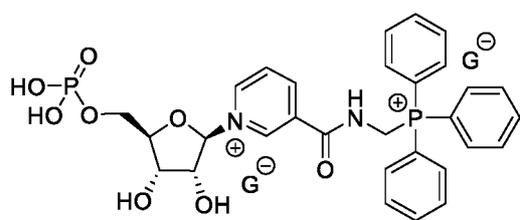
R² представляет собой –OH;

R³ представляет собой –OH;

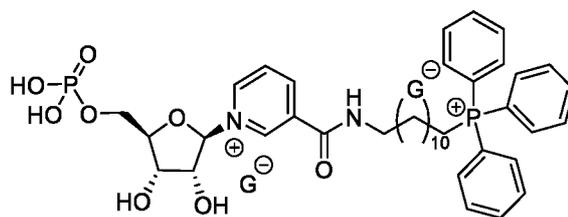
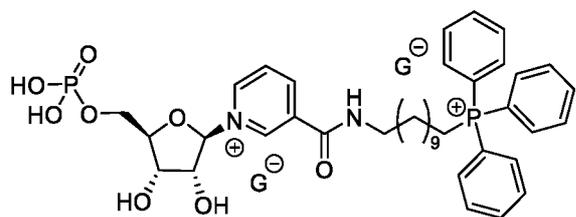
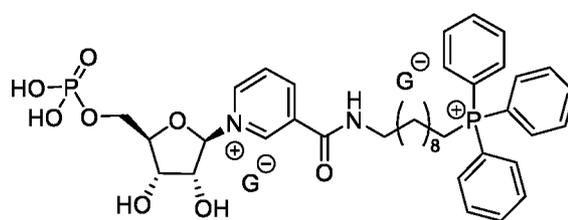
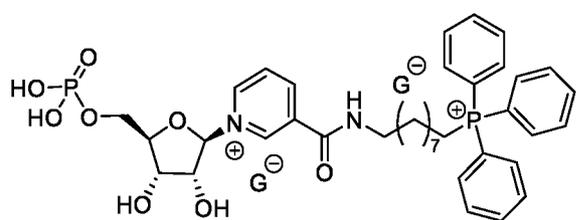
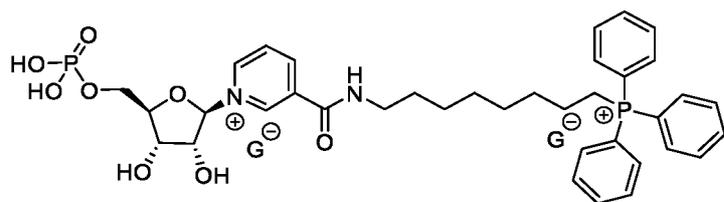
X представляет собой NH; и

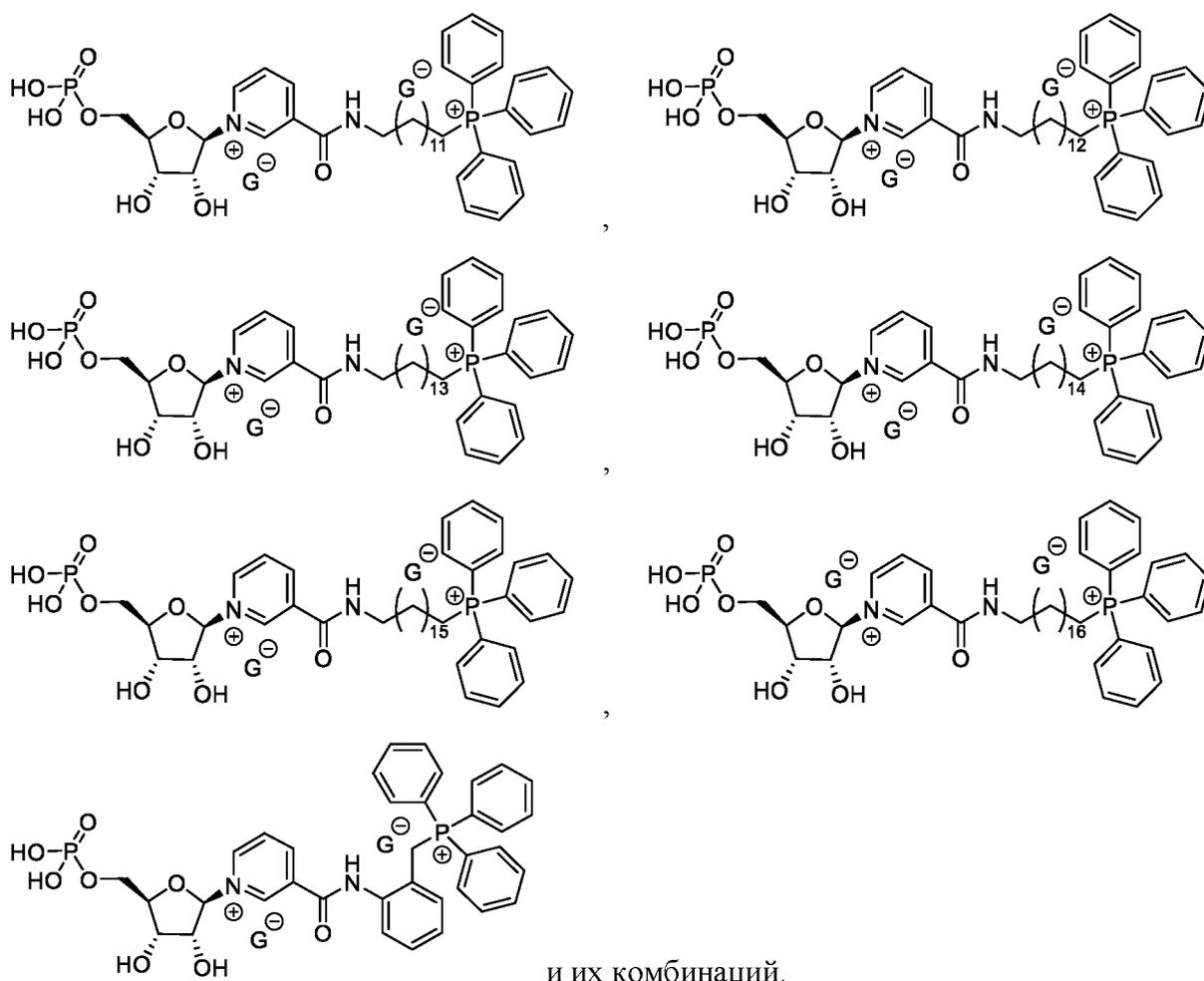
Y представляет собой –P(R⁷)₃.

48. Соединение по п. 47, выбранное из группы, состоящей из



5





5 49. Соединение по п. 48, где

Q отсутствует;

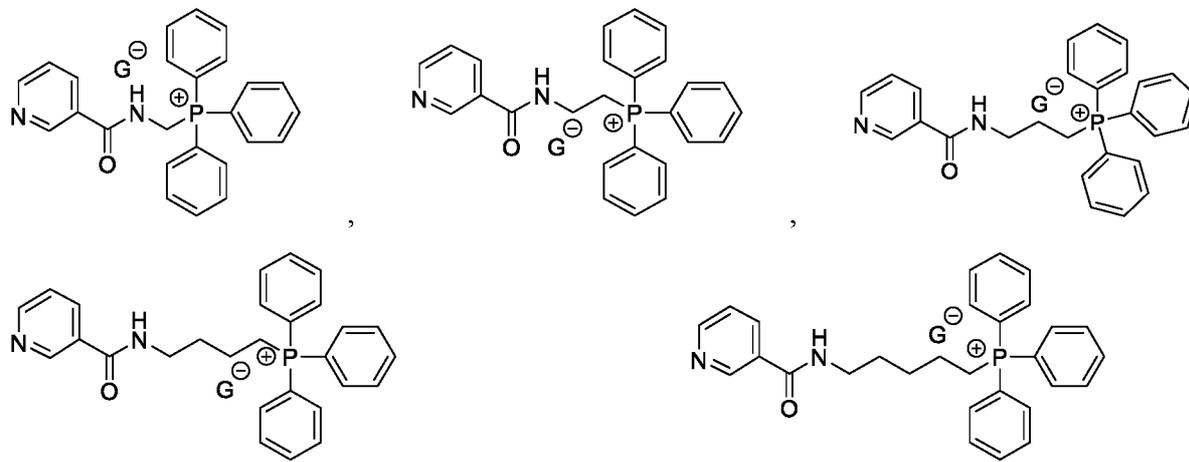
R² представляет собой –OH;

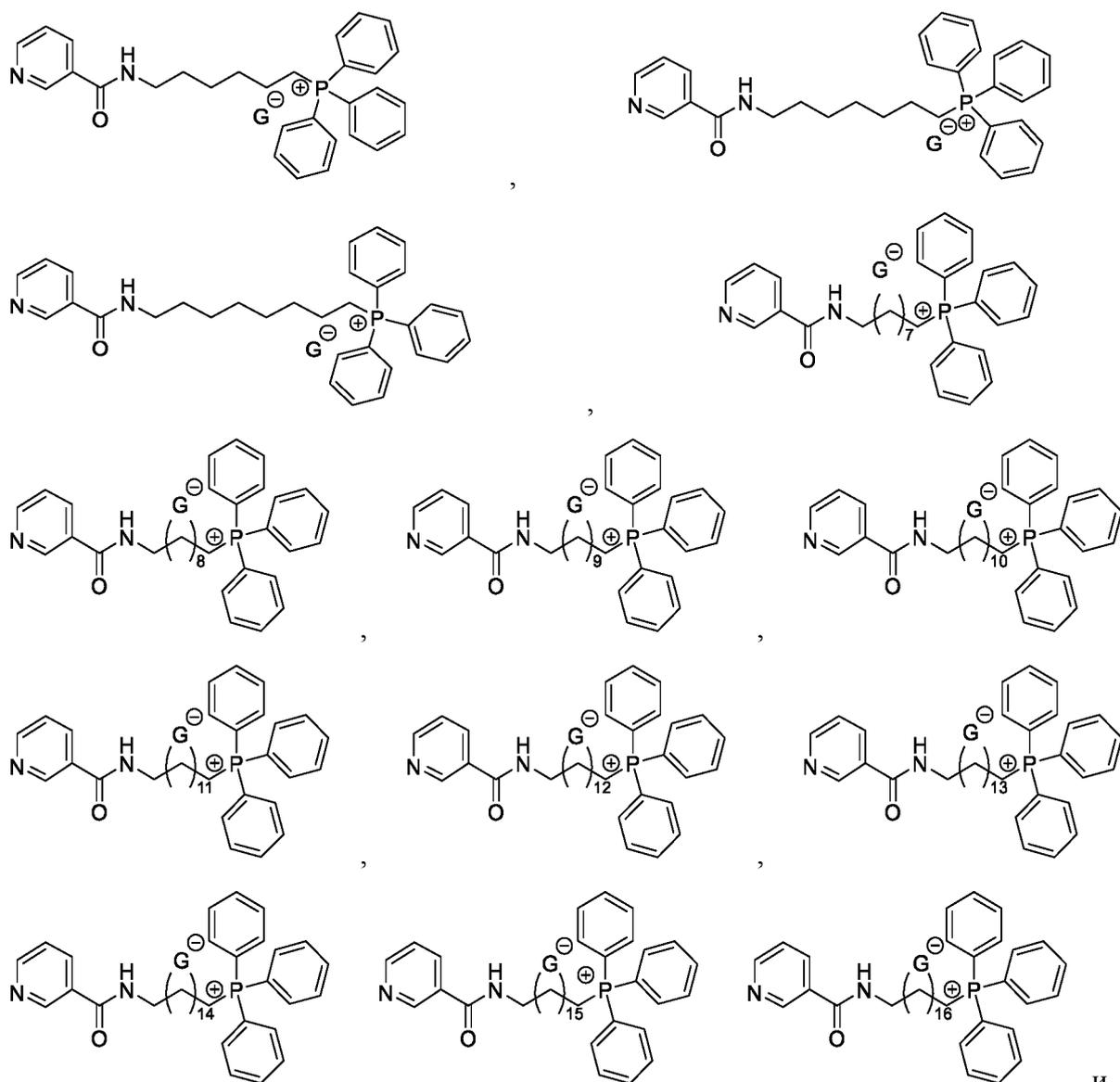
R³ представляет собой –OH;

X представляет собой NH; и

10 Y представляет собой –P(R⁷)₃.

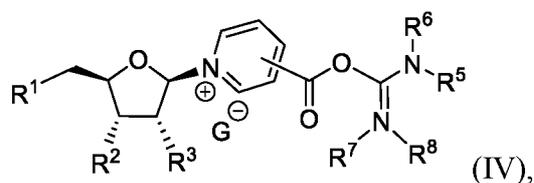
50. Соединение по п. 48, выбранное из группы, состоящей из:





5 комбинаций. и их

51. Соединение или производное по формуле (IV) или его соль, гидрат или сольват:



где:

- 10 R¹ представляет собой HPO₄, H₂PO₄, -OH или -OC(O)R⁴;
 R² и R³ независимо представляют собой -OH, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NHR⁴ или галоген;
 R⁴ представляет собой -H, C₁₋₂₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил,
 где C₁₋₂₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены
 15 одной или несколькими группами, выбранными из -OH, галогена, -алкила, -O-алкила, -N-
 алкила, -алкенила, -алкинила, -O-арила, -O-гетероарила, -N-арила, -N-гетероарила, -
 арила, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -O-C(O)R^a, -NHC(O)R^a, -NR^aC(O)R^a, -NO₂, -CN и -SO₂R^a, где

каждый R^a независимо представляет собой Ar, C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 независимо представляют собой неподеленную пару, H, C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C_{1-10} алкил и C_{3-10} циклоалкил

5 необязательно замещены –алкилом, –O–алкилом, $-N(R^9)_2$;

R^9 представляет собой –H или C_{1-10} алкил; и

G представляет собой анион (например, фармацевтически приемлемый анион).

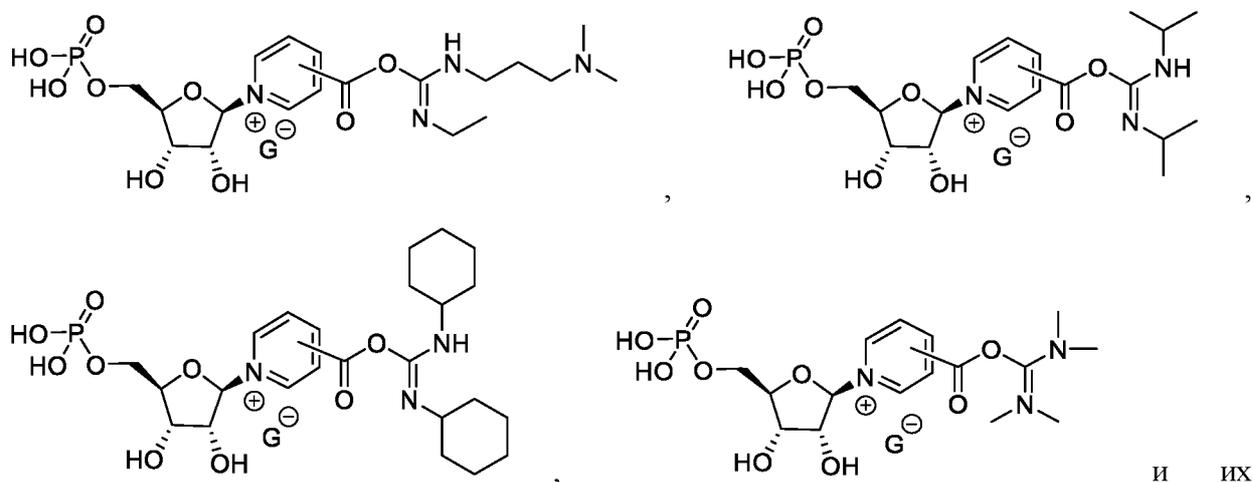
52. Соединение по п. 51, где

R^1 представляет собой H_2PO_4 ;

10 R^2 представляет собой –OH; и

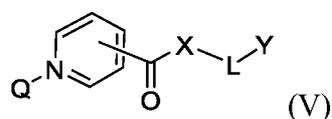
R^3 представляет собой –OH.

53. Соединение по п. 51, причем соединение выбрано из группы, состоящей из:

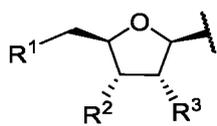


15 комбинаций.

54. Соединение никотината/никотинамидрибозида или производное по формуле (V) или его соль, гидрат или сольват:



где:



20 Q отсутствует, представляет собой R^2 или H;

R^1 представляет собой HPO_4 , H_2PO_4 , –OH или $-OC(O)R^4$;

R^2 и R^3 независимо представляют собой –OH, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NHR^4$ или галоген;

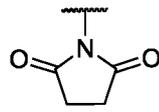
R^4 представляет собой –H, C_{1-20} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены

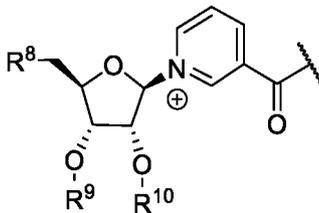
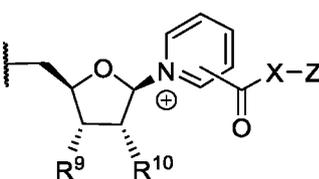
25 одной или несколькими группами, выбранными из –OH, галогена, –алкила, –O–алкила, –N–

алкила, –алкенила, –алкинила, –О-арила, –О-гетероарила, –N-арила, –N-гетероарила, –арила, –C(O)R^a, –CO₂R^a, –O-C(O)R^a, –NHC(O)R^a, –NR^aC(O)R^a, –NO₂, –CN и –SO₂R^a, где каждый R^a независимо представляет собой Ar, C₁₋₆ алкил или CH₂Ar; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

5 X представляет собой O, NH, NR⁷ или S;

L представляет собой связь, C₁₋₂₀ алкил, арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил, алкокси или –R¹¹-S-S-R¹¹–, где C₁₋₂₀ алкил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из боковой цепи аминокислоты, –OH, галогена, –алкила, –О–алкила, –N–алкила, –алкенила, –алкинила, –О-арила, –О-гетероарила, –N-арила, –N-гетероарила, –арила, –C(O)R^b, –CO₂R^b, –O-C(O)R^b, –NHC(O)R^b, –NR^bC(O)R^b, –NO₂, –CN и –SO₂R^b, и арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил и алкокси необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из –OH, галогена, –алкила, –О–алкила, –N–алкила, –алкенила, –алкинила, –О-арила, –О-гетероарила, –N-арила, –N-гетероарила, –арила, –C(O)R^b, –CO₂R^b, –O-C(O)R^b, –NHC(O)R^b, –NR^bC(O)R^b, –NO₂, –CN и –SO₂R^b, где каждый R^b независимо представляет собой Ar, C₁₋₆ алкил или CH₂Ar; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

Y представляет собой –C(O)NH₂, –C(O)OH, –R⁵, –P(R⁷)₃, –NH₂, –NHR⁵, , –SH или –OH;

R⁵ представляет собой –C(O)R⁴,  или  ;

20 R⁷ отдельно выбран в каждом случае из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₁₋₆ алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного арила;

R⁸ представляет собой HPO₄, H₂PO₄, –OH или –OC(O)R⁴;

25 R⁹ и R¹⁰ независимо представляют собой –H, –C(O)R⁴, –C(O)OR⁴, –C(O)NHR⁴ или галоген;

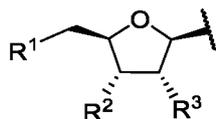
R¹¹ представляет собой C₁₋₁₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C₁₋₁₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из –OH, галогена, –алкила, –О–алкила, –N–алкила, –алкенила, –алкинила, –О-арила, –О-гетероарила, –N-арила, –N-гетероарила, –арила, –C(O)R^a, –CO₂R^a, –O-C(O)R^a, –NHC(O)R^a, –NR^aC(O)R^a, –NO₂, –CN и –SO₂R^a, где

каждый R^a независимо представляет собой Ar, C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил; и

Z представляет собой H или C_{1-20} алкил; или Z и R^1 необязательно объединены в виде связи с образованием макроцикла,

- 5 при условии, если X представляет собой O, NH или NR^7 , и L представляет собой C_{1-20} алкил, арил, гетероарил или алкокси, то Y не представляет собой $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-R^5$, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-SH$ или $-OH$.

55. Соединение по п. 54, где



Q представляет собой

- 10 R^1 представляет собой H_2PO_4 ;

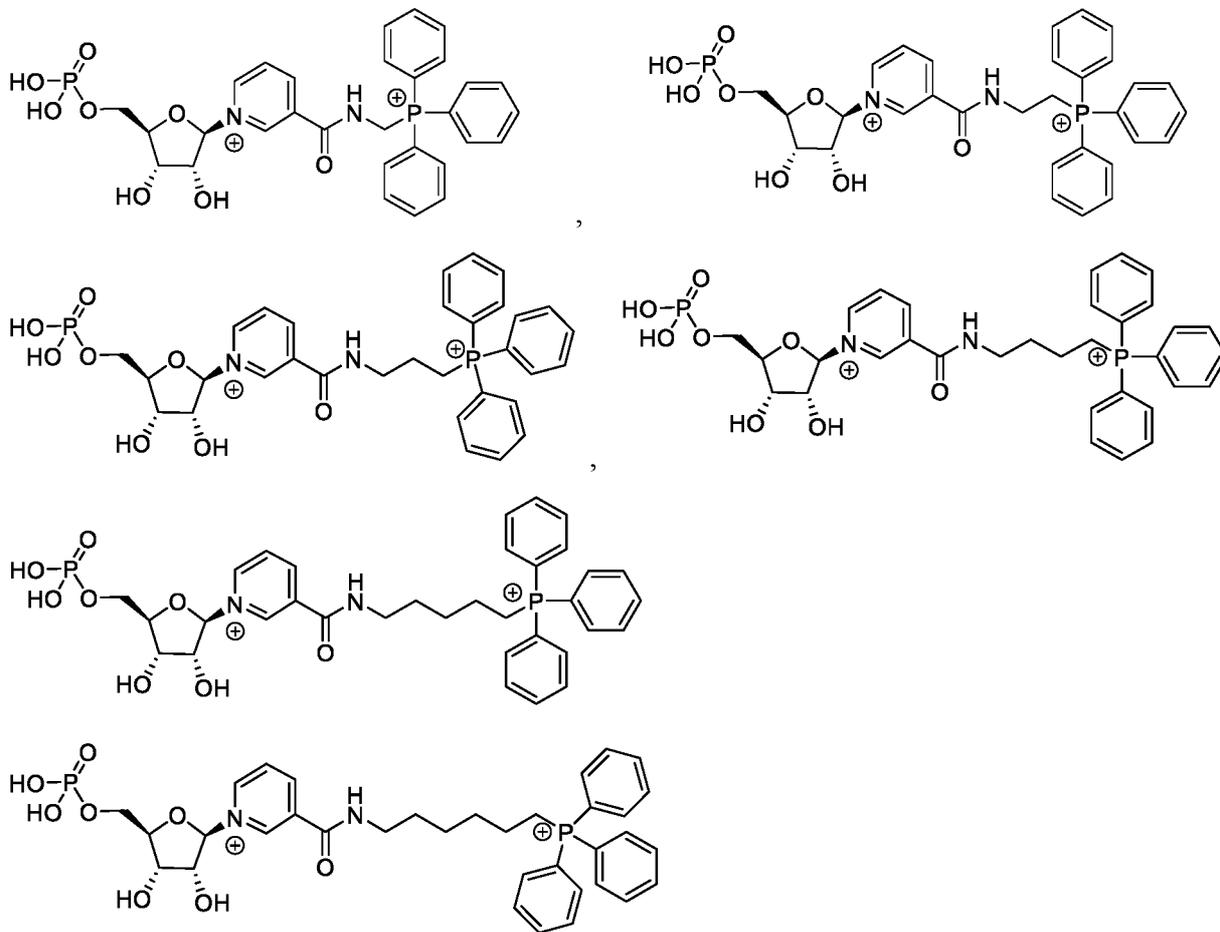
R^2 представляет собой $-OH$;

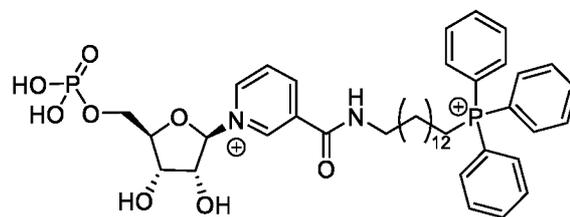
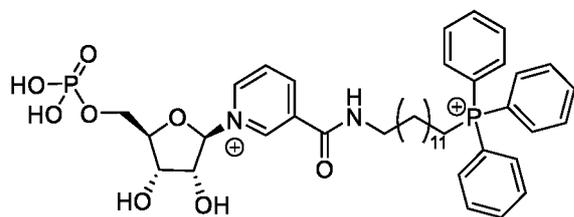
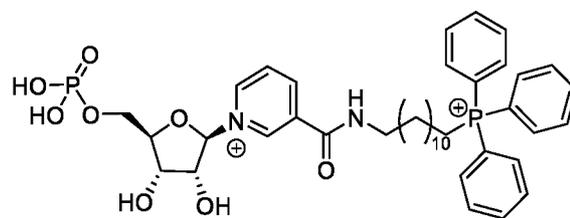
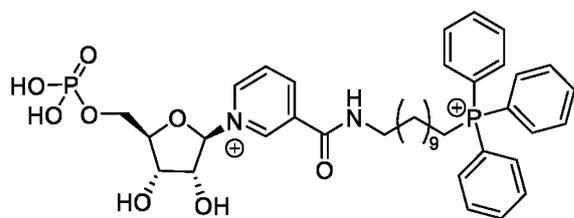
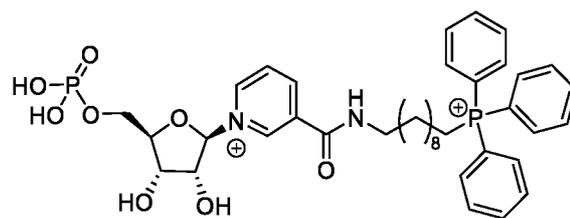
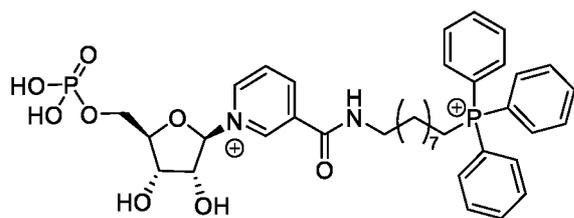
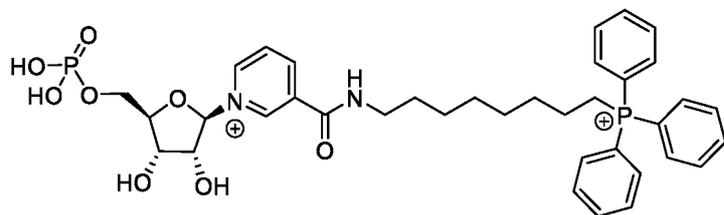
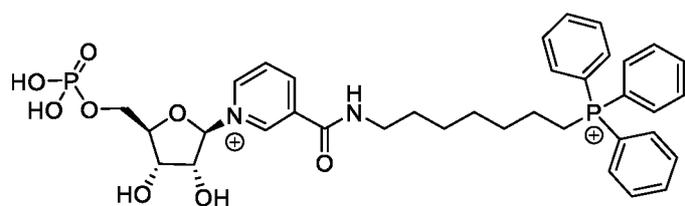
R^3 представляет собой $-OH$;

X представляет собой NH; и

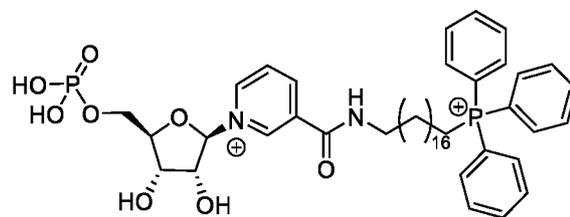
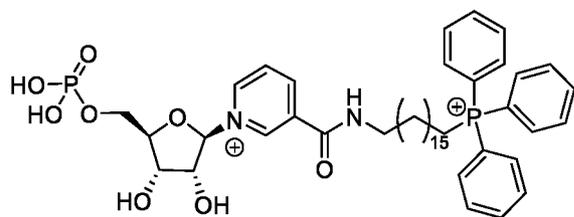
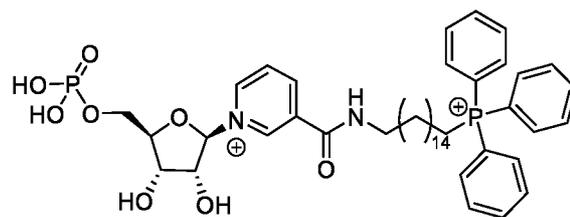
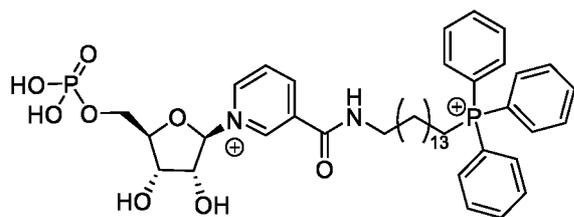
Y представляет собой $-P(R^7)_3$.

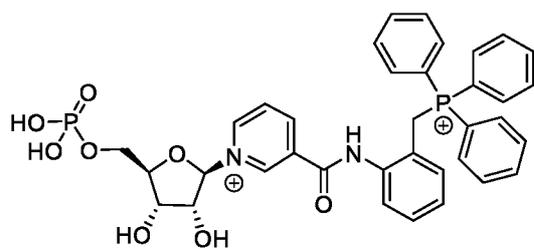
- 15 56. Соединение по п. 55, выбранное из группы, состоящей из





5





и их комбинаций.

57. Соединение по п. 54, где

Q отсутствует;

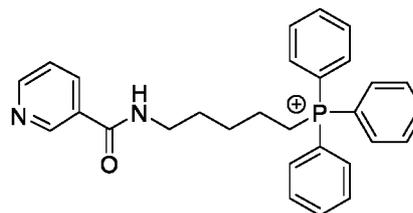
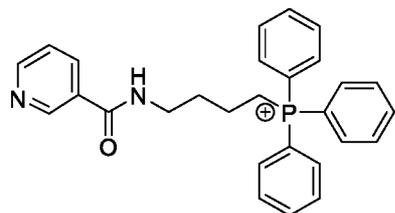
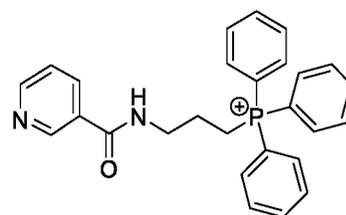
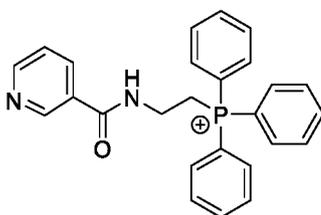
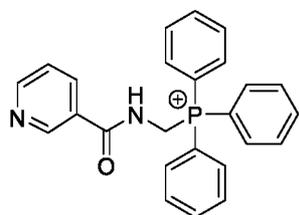
R² представляет собой –OH;

5 R³ представляет собой –OH;

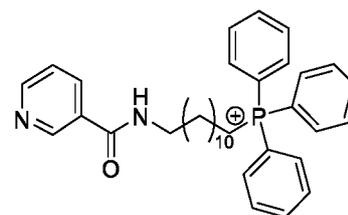
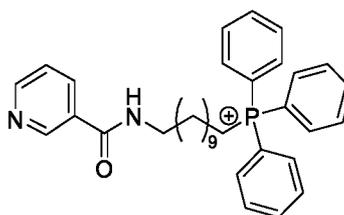
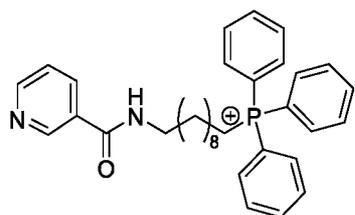
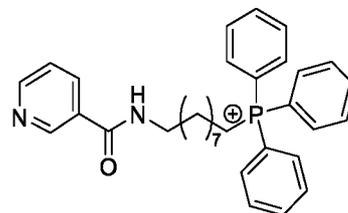
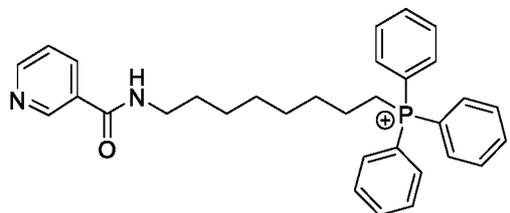
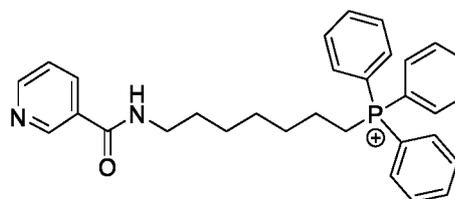
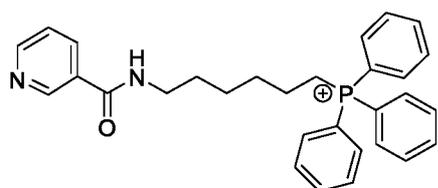
X представляет собой NH; и

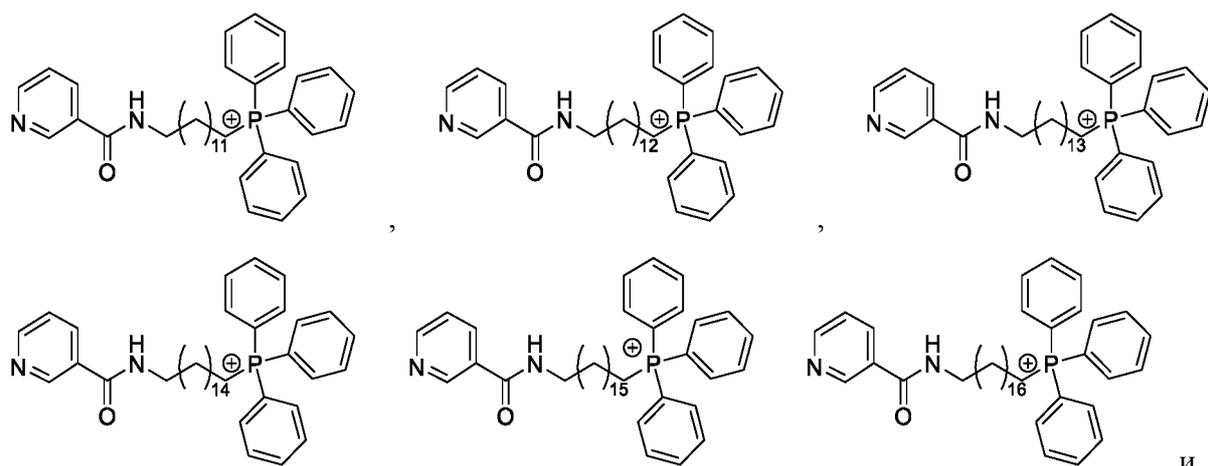
Y представляет собой –P(R⁷)₃.

58. Соединение по п. 54, выбранное из группы, состоящей из:



10

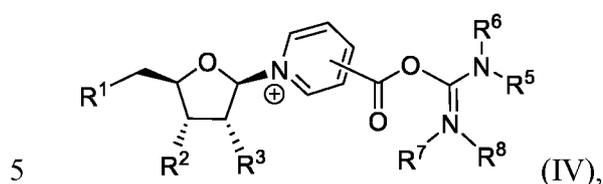




и их

комбинаций.

59. Соединение или производное по формуле (IV) или его соль, гидрат или сольват:



где:

R^1 представляет собой HPO_4 , H_2PO_4 , $-OH$ или $-OC(O)R^4$;

R^2 и R^3 независимо представляют собой $-OH$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NHR^4$ или галоген;

R^4 представляет собой $-H$, C_{1-20} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил,

10 где C_{1-20} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-$

алкила, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-гетероарила$, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-O-C(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^a$, где

каждый R^a независимо представляет собой Ar , C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет

15 собой арил или гетероарил;

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 независимо представляют собой неподеленную пару, H , C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C_{1-10} алкил и C_{3-10} циклоалкил необязательно замещены $-алкилом$, $-O-алкилом$, $-N(R^9)_2$; и

R^9 представляет собой $-H$ или C_{1-10} алкил.

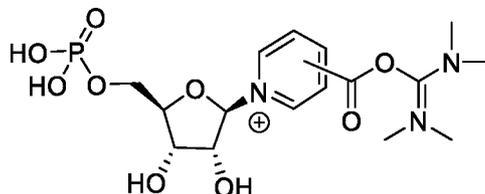
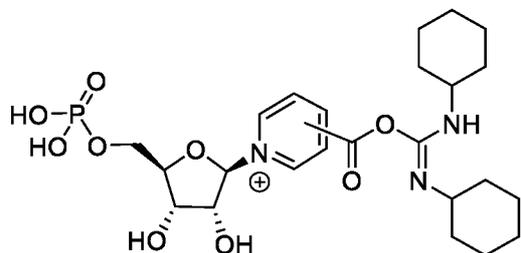
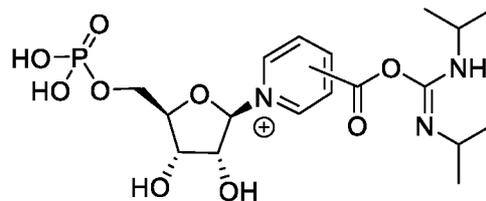
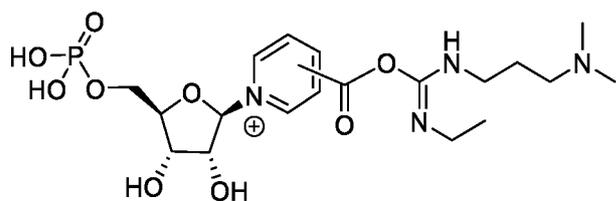
20 60. Соединение по п. 59, где

R^1 представляет собой H_2PO_4 ;

R^2 представляет собой $-OH$; и

R^3 представляет собой $-OH$.

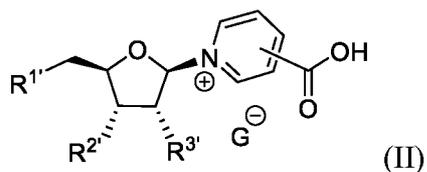
61. Соединение по п. 59, причем соединение выбрано из группы, состоящей из:



и их

комбинаций.

62. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-61 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
63. Композиция, содержащая:
соединение по любому из пп. 1-61; и приемлемый носитель.
64. Композиция по п. 63, где носитель представляет собой косметически приемлемый носитель.
- 10 65. Композиция по п. 64, где косметически приемлемый носитель содержит по меньшей мере один из группы, состоящей из добавки, красителя, эмульгатора, отдушки, увлажнителя, полимеризуемого мономера, стабилизатора, растворителя и поверхностно-активного вещества.
66. Композиция по п. 63, где носитель представляет собой фармацевтически приемлемый носитель.
- 15 67. Композиция по п. 66, где фармацевтически приемлемый носитель выбран из группы, состоящей из связующих, разрыхляющих агентов, смазывающих веществ, корректирующих веществ, солюбилизующих агентов, добавок для суспендирования, эмульгирующих агентов, покрывающих агентов, циклодекстринов и/или буферов.
- 20 68. Способ получения соединения по любому из пп. 1-61, включающий:
обеспечение соединения никотината/никотинамирибозида или производного по формуле (II) или его соли, гидрата или сольвата



где:

- 25 R^{1'} представляет собой HPO₄, H₂PO₄, -OH или -OC(O)R^{4'};

$R^{2'}$ и $R^{3'}$ независимо представляют собой $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{4'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{4'}$ или галоген; и

$R^{4'}$ представляет собой $-\text{H}$, C_{1-20} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из $-\text{OH}$, галогена, $-\text{алкила}$, $-\text{O}-$ алкила, $-\text{N}-$ алкила, $-\text{алкенила}$, $-\text{алкинила}$, $-\text{O}-$ арила, $-\text{O}-$ гетероарила, $-\text{N}-$ арила, $-\text{N}-$ гетероарила, $-\text{арила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ и $-\text{SO}_2\text{R}^a$, где каждый R^a независимо представляет собой Ar , C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил; и

10 приведение соединения или производного по формуле (II) или его соли, гидрата или сольвата в контакт со связывающим агентом и соединением по формуле (III),
 $\text{H}-\text{X}'-\text{L}'-\text{Y}'$ (III)

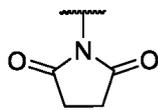
где:

X' представляет собой O , NH , $\text{NR}^{7'}$ или S ;

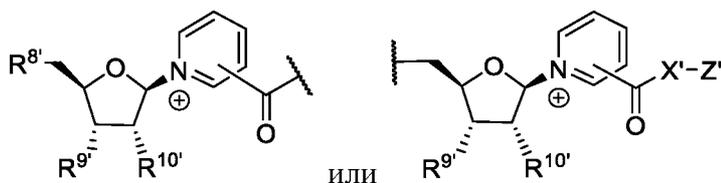
15 L' представляет собой связь, C_{1-20} алкил, арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил, алкокси, $-\text{R}^{11'}-\text{S}-\text{S}-\text{R}^{11'}$ -, где C_{1-20} алкил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из боковой цепи аминокислоты, $-\text{OH}$, галогена, $-\text{алкила}$, $-\text{O}-$ алкила, $-\text{N}-$ алкила, $-\text{алкенила}$, $-\text{алкинила}$, $-\text{O}-$ арила, $-\text{O}-$ гетероарила, $-\text{N}-$ арила, $-\text{N}-$ гетероарила, $-\text{арила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{CO}_2\text{R}^b$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ и $-\text{SO}_2\text{R}^b$, и арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил и алкокси необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из $-\text{OH}$, галогена, $-\text{алкила}$, $-\text{O}-$ алкила, $-\text{N}-$ алкила, $-\text{алкенила}$, $-\text{алкинила}$, $-\text{O}-$ арила, $-\text{O}-$ гетероарила, $-\text{N}-$ арила, $-\text{N}-$ гетероарила, $-\text{арила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{CO}_2\text{R}^b$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ и $-\text{SO}_2\text{R}^b$, где каждый R^b независимо представляет собой Ar , C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

$\text{R}^{4''}$ представляет собой C_{1-20} алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из $-\text{OH}$, галогена, $-\text{алкила}$, $-\text{O}-$ алкила, $-\text{N}-$ алкила, $-\text{алкенила}$, $-\text{алкинила}$, $-\text{O}-$ арила, $-\text{O}-$ гетероарила, $-\text{N}-$ арила, $-\text{N}-$ гетероарила, $-\text{арила}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ и $-\text{SO}_2\text{R}^a$, где каждый R^a независимо представляет собой Ar , C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

30 Y' представляет собой C_{1-20} алкил; перфторалкил, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{R}^{6'})_3$, $-\text{P}(\text{R}^{7'})_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{5'}$,



, $-\text{SH}$, $-\text{OH}$;



$R^{5'}$ представляет собой $-C(O)R^{4''}$,

$R^{6'}$ отдельно выбран в каждом случае из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, арила, $-H$, $-галогена$, $-OH$ и $-NH_2$;

$R^{7'}$ отдельно выбран в каждом случае из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного арила;

$R^{8'}$ представляет собой HPO_4 , H_2PO_4 , $-OH$ или $-OC(O)R^{4''}$;

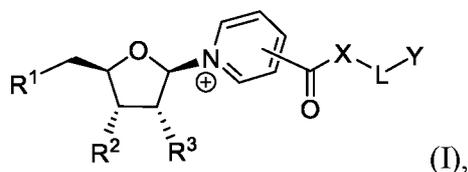
$R^{9'}$ и $R^{10'}$ независимо представляют собой $-OH$, $-C(O)R^{4''}$, $-C(O)OR^{4''}$, $-C(O)NHR^{4''}$ или галоген;

$R^{11'}$ представляет собой C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-алкила$, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-гетероарила$, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-O-C(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^a$, где каждый R^a независимо представляет собой Ar , C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

Z' представляет собой H или C_{1-20} алкил; и

G представляет собой анион.

69. Способ получения соединения по любому из пп. 1-61 или производного по формуле (I), или его соли, гидрата или сольвата:



где:

R^1 представляет собой HPO_4 , H_2PO_4 , $-OH$ или $-OC(O)R^4$;

R^2 и R^3 независимо представляют собой $-OH$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NHR^4$ или галоген;

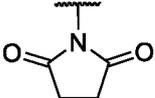
R^4 представляет собой $-H$, C_{1-20} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C_{1-20} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-алкила$, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-гетероарила$, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-O-C(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^a$, где

каждый R^a независимо представляет собой Ar, C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

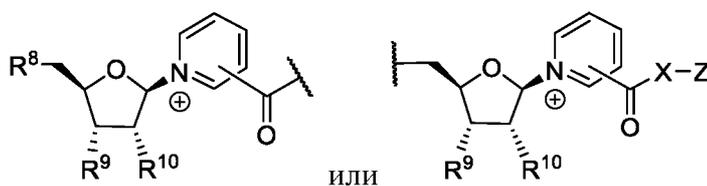
X представляет собой O, NH, NR^7 или S;

L представляет собой связь, C_{1-20} алкил, арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил, алкокси, $-R^{11}-S-S-R^{11}-$, где C_{1-20} алкил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из боковой цепи аминокислоты, $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-алкила$, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-гетероарила$, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^b$, $-CO_2R^b$, $-O-C(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^b$, и арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил и алкокси необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-алкила$, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-гетероарила$, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^b$, $-CO_2R^b$, $-O-C(O)R^b$, $-NHC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^b$, где каждый R^b независимо представляет собой Ar, C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

Y представляет собой C_{1-20} алкил, перфторалкил, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-R^5$, $-C(R^6)_3$, $-P(R^7)_3$,

$-NH_2$, $-NHR^5$, , $-SH$ или $-OH$;

R^5 представляет собой $-C(O)R^4$,



R^6 отдельно выбран в каждом случае из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, арила, $-H$, $-галогена$, $-OH$ и $-NH_2$;

R^7 отдельно выбран в каждом случае из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного арила;

R^8 представляет собой HPO_4 , H_2PO_4 , $-OH$ или $-OC(O)R^4$;

R^9 и R^{10} независимо представляют собой $-H$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NHR^4$ или галоген;

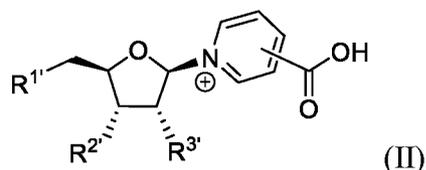
R^{11} представляет собой C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-алкила$, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-гетероарила$, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-O-C(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^a$, где каждый R^a независимо представляет собой Ar, C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет

собой арил или гетероарил; и

Z представляет собой –H или C₁₋₂₀ алкил; или Z и R¹ необязательно объединены в виде связи, с образованием макроцикла,

включающий стадии:

- 5 обеспечение соединения никотината/никотинамирибозида или производного по формуле (II) или его соли, гидрата или сольвата



где:

R^{1'} представляет собой HPO₄, H₂PO₄, –OH или –OC(O)R^{4'};

- 10 R^{2'} и R^{3'} независимо представляют собой –OH, –C(O)R^{4'}, –C(O)OR^{4'}, –C(O)NHR^{4'} или галоген; и

R^{4'} представляет собой –H, C₁₋₂₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C₁₋₁₀ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из –OH, галогена, –алкила, –O–

- 15 алкила, –N–алкила, –алкенила, –алкинила, –O–арила, –O–гетероарила, –N–арила, –N–гетероарила, –арила, –C(O)R^a, –CO₂R^a, –O–C(O)R^a, –NHC(O)R^a, –NR^aC(O)R^a, –NO₂, –CN и –SO₂R^a, где каждый R^a независимо представляет собой Ar, C₁₋₆ алкил или CH₂Ar; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

приведение соединения или производного по формуле (II) или его соли, гидрата или

- 20 сольвата в контакт со связывающим агентом и соединением по формуле (III),

H–X'–L'–Y' (III)

где:

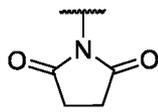
X' представляет собой O, NH, NR^{7'} или S;

- L' представляет собой связь, C₁₋₂₀ алкил, арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил, алкокси, –R^{11'}–S–S–R^{11'}–, где C₁₋₂₀ алкил необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из боковой цепи аминокислоты, –OH, галогена, –алкила, –O–
- 25 алкила, –N–алкила, –алкенила, –алкинила, –O–арила, –O–гетероарила, –N–арила, –N–гетероарила, –арила, –C(O)R^b, –CO₂R^b, –O–C(O)R^b, –NHC(O)R^b, –NR^bC(O)R^b, –NO₂, –CN и –SO₂R^b, и арил, гетероарил, арилалкиларил, арилалкил и алкокси необязательно замещены
- 30 одной или несколькими группами, выбранными из –OH, галогена, –алкила, –O–алкила, –N–алкила, –алкенила, –алкинила, –O–арила, –O–гетероарила, –N–арила, –N–гетероарила, –арила, –C(O)R^b, –CO₂R^b, –O–C(O)R^b, –NHC(O)R^b, –NR^bC(O)R^b, –NO₂, –CN и –SO₂R^b, где каждый R^b независимо представляет собой Ar, C₁₋₆ алкил или CH₂Ar; и Ar представляет

собой арил или гетероарил;

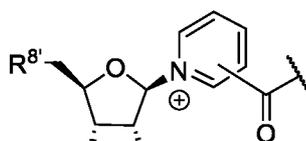
$R^{4''}$ представляет собой C_{1-20} алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-алкила$, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-гетероарила$, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-O-C(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^a$, где каждый R^a независимо представляет собой Ar , C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил;

Y' представляет собой C_{1-20} алкил; перфторалкил, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-R^{5'}$, $-C(R^{6'})_3$, $-P(R^{7'})_3$, $-NH_2$, $-NHR^{5'}$,

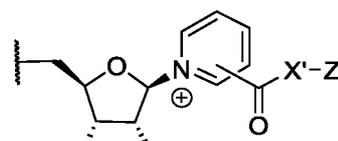


, $-SH$, $-OH$;

$R^{5'}$ представляет собой $-C(O)R^{4''}$,



или



;

$R^{6'}$ отдельно выбран в каждом случае из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, арила, $-H$, $-галогена$, $-OH$ и $-NH_2$;

$R^{7'}$ отдельно выбран в каждом случае из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного арила;

$R^{8'}$ представляет собой HPO_4 , H_2PO_4 , $-OH$ или $-OC(O)R^{4''}$;

$R^{9'}$ и $R^{10'}$ независимо представляют собой $-OH$, $-C(O)R^{4''}$, $-C(O)OR^{4''}$, $-C(O)NHR^{4''}$ или галоген;

$R^{11'}$ представляет собой C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из $-OH$, галогена, $-алкила$, $-O-алкила$, $-N-алкила$, $-алкенила$, $-алкинила$, $-O-арила$, $-O-гетероарила$, $-N-арила$, $-N-гетероарила$, $-арила$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-O-C(O)R^a$, $-NHC(O)R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NO_2$, $-CN$ и $-SO_2R^a$, где каждый R^a независимо представляет собой Ar , C_{1-6} алкил или CH_2Ar ; и Ar представляет собой арил или гетероарил; и

Z' представляет собой H или C_{1-20} алкил;

в условиях получения соединения или производного по формуле (I) или его соли, гидрата или сольвата; и

выделение соединения или производного по формуле (I) или его соли, гидрата или сольвата.

70. Способ по п. 68 или п. 69, где связующий агент выбран из группы, состоящей из 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC); дициклогексилкарбодиимида

- (DCC); диизопропилкарбодимида (DIC); (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (BOP); (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфата (PyBOP); (7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфата (PyAOP);
- 5 бромтрипирролидинофосфония гексафторфосфата (PyBrOP); O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторбората (TBTU); O-(6-хлорбензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторбората (TCTU); O-(N-сукцинимидил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторбората (TSTU); O-(5-норборнен-2,3-дикарбоксимидо)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторбората (TNTU); (2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-
- 10 тетраметилурония гексафторфосфата) (HBTU); O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (HATU); O-(6-хлорбензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (HCTU); 3-(диэтилфосфорилокси)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-она (DEPBT); 1,1'-карбонилдиимидазола (CDI) и их комбинаций.
71. Способ по п. 68 или п. 69, где связующий агент представляет собой 1-этил-3-(3-
- 15 диметиламинопропил)карбодимид (EDC).
72. Способ по любому из пп. 68-71, где условия получения соединения по любому из пп. 1-61 включают введение в реакцию соединения по формуле (III) с соединением по формуле (II) в присутствии основания и связующего агента.
73. Способ по п. 72, где основание представляет собой амин.
- 20 74. Способ по п. 72 или п. 73, где основание выбрано из группы, состоящей из триэтиламина; диизопропилэтиламина; трибутиламина; N-метилморфолина; пиридина; 2,6-лутидина и N-метилимидазола и их комбинаций.
75. Способ по п. 72, где основание представляет собой диизопропилэтиламин.
76. Способ по любому из пп. 72-75, где основание присутствует в количестве около 1,1
- 25 молярных эквивалентов или более связующего агента, соединения по формуле (II) и/или соединения по формуле (III).
77. Способ по любому из пп. 72-76, где указанная реакция включает:
- (i) растворение соединения по формуле (II) в растворителе или смеси растворителей с образованием первого раствора;
- 30 (ii) добавление основания и связующего агента к первому раствору с образованием основного раствора;
- (iii) добавление соединения по формуле (III) к основному раствору; и
- (iv) выделение соединения по любому из пп. 1-61.
78. Способ по п. 77, где растворитель или смесь растворителей выбраны из группы,
- 35 состоящей из воды, диметилформаида (DMF), хлороформа, дихлорметана, дихлорэтана,

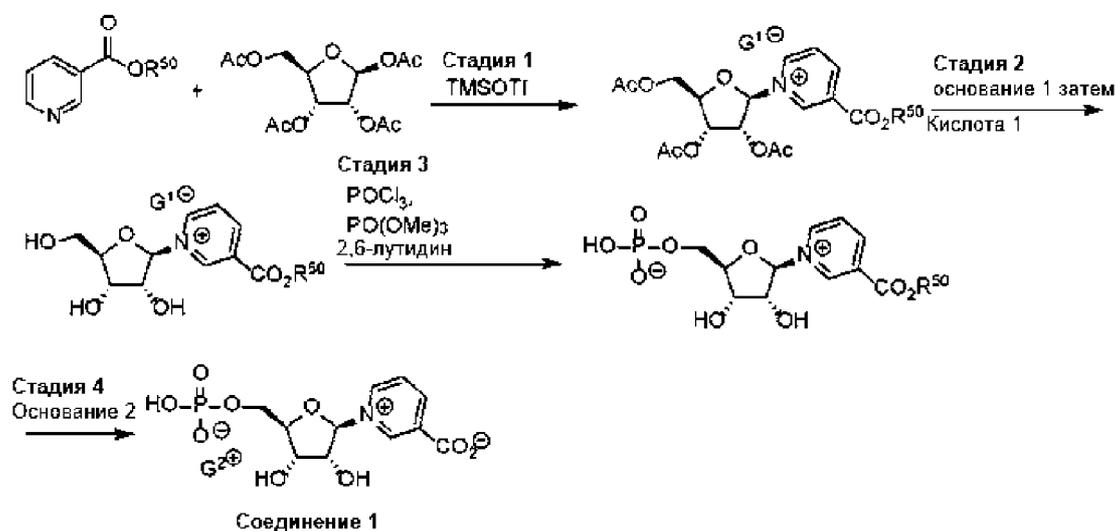
ацетонитрила, диметилсульфоксида (ДМСО), бензола, толуола, ксилолов, хлорбензола, тетрагидрофурана, метанола, этанола, изопропанола, 1-бутанола, 2-бутанола, трет-бутилового спирта, 2-бутанона, гексана, изомеров гексана, циклогексана, простых эфиров, диэтиленгликоля, ацетона, этилацетата, бутанола, 1,4-диоксана и их комбинаций.

- 5 79. Способ по любому из пп. 72-78, где реакцию проводят на воздухе.
80. Способ по любому из пп. 72-79, где реакцию проводят при температуре от около 0°C до около 100°C.
81. Способ по п. 80, где температура составляет около 25°C.
82. Способ повышения уровня NAD⁺ в клетке, включающий:
- 10 приведение клетки в контакт с соединением по любому из пп. 1-61 в условиях, эффективных для повышения уровня NAD⁺ в клетке.
83. Способ по п. 81, где клетка представляет собой клетку кожи.
84. Способ увеличения межклеточного NAD⁺ у субъекта, включающий:
- 15 введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-61 в количестве, эффективном для увеличения межклеточного NAD⁺ у субъекта.
85. Способ по п. 84, где субъект представляет собой человека.
86. Способ лечения кожного заболевания или поражения кожи, включающий:
- 20 введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества композиции по любому из пп. 1-61.
87. Способ по п. 86, где поражение кожи или заболевание кожи представляют собой нарушение или заболевание, связанное или вызванное воспалением, повреждением вследствие воздействия солнечного излучения или естественным старением.
88. Способ по п. 89, где поражение кожи или кожное заболевание выбрано из группы, состоящей из контактного дерматита, раздражающего контактного дерматита,
- 25 аллергического контактного дерматита, атопического дерматита, актинического кератоза, нарушений ороговения, экземы, заболеваний буллезного эпидермолиза, эксфолиативного дерматита, себорейного дерматита, многоформной эритемы, узловатой эритемы, повреждений, вызванных воздействием солнечного излучения или других источников света, дискоидной красной волчанки, дерматомиозита, псориаза, рака кожи и последствий
- 30 естественного старения.
89. Способ по любому из пп. 86-89, где композицию вводят местно, на кожу в виде мази, лосьона, крема, микроэмульсии, геля или раствора.
90. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с гибелью клеток, или защиты клеток от гибели клеток, причем способ включает введение субъекту,
- 35 нуждающемуся в этом, композиции по любому из пп. 1-61.

91. Способ по п. 90, где заболевание или нарушение связано с гибелью нервных клеток, дисфункцией нейронов или гибелью или дисфункцией мышечных клеток.
92. Способ по п. 91, где заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из болезни Паркинсона; болезни Альцгеймера; рассеянного склероза; бокового амиотропного склероза; мышечной дистрофии; СПИДа; молниеносного гепатита; болезни Крейтцфельда — Якоба; пигментного ретинита; мозжечковой дегенерации; миелодисплазии; апластической анемии; ишемических заболеваний; инфаркта миокарда; инсульта; заболеваний печени; алкогольного гепатита; гепатита В; гепатита С; остеоартрита; атеросклероза; алопеции; повреждения кожи вследствие воздействия УФ-излучения; плоского лишая; атрофии кожи; катаракты; отторжения трансплантата и гибели клеток, вызванной хирургическим вмешательством, лекарственной терапией, химическим воздействием или радиационным воздействием.
93. Способ лечения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтического количества соединения по любому из пп. 1-61 или его фармацевтически приемлемой соли.
94. Способ по п. 93, где заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из болезни Паркинсона; болезни Альцгеймера; рассеянного склероза; бокового амиотропного склероза; мышечной дистрофии; СПИДа; молниеносного гепатита; болезни Крейтцфельда — Якоба; пигментного ретинита; мозжечковой дегенерации; миелодисплазии; апластической анемии; ишемических заболеваний; инфаркта миокарда; инсульта; заболеваний печени; алкогольного гепатита; гепатита В; гепатита С; остеоартрита; атеросклероза; алопеции; повреждения кожи вследствие воздействия УФ-излучения; плоского лишая; атрофии кожи; катаракты; отторжения трансплантата и гибели клеток, вызванной хирургическим вмешательством, лекарственной терапией, химическим воздействием или радиационным воздействием.
95. Способ лечения поражения кожи у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтического количества соединения по любому из пп. 1-61 или его фармацевтически приемлемой соли.
96. Способ по п. 95, где кожное заболевание выбрано из группы, состоящей из контактного дерматита, раздражающего контактного дерматита, аллергического контактного дерматита, атопического дерматита, актинического кератоза, нарушений ороговения, экземы, заболеваний буллезного эпидермолиза, эксфолиативного дерматита, себорейного дерматита, многоформной эритемы, узловатой эритемы, повреждений, вызванных воздействием солнечного излучения или других источников света, дискоидной красной волчанки, дерматомиозита, псориаза, рака кожи и последствий естественного

старения.

97. Способ получения соединения 1, причем способ осуществляют, как показано на схеме I:



5 Схема I

где

R⁵⁰ представляет собой алкил;

G¹ представляет собой анион; и

G² представляет собой катион.

- 10 98. Способ по п. 97, где стадию 1 проводят в условиях режима потока.
99. Способ по п. 97 или п. 98, где стадию 2 проводят в условиях режима потока.
100. Способ по любому из пп. 97-99, где стадию 3 проводят в условиях режима потока.
101. Способ по любому из пп. 97-100, где стадию 4 проводят в условиях режима потока.
102. Способ по любому из пп. 97-101, где основание 1 представляет собой гидроксид (например, водный гидроксид натрия).
- 15 103. Способ по любому из пп. 97-101, где кислота 1 представляет собой минеральную кислоту (например, водную серную кислоту).
104. Способ по любому из пп. 97-101, где основание 2 представляет собой гидроксид (например, водный гидроксид натрия).
- 20 105. Способ по любому из пп. 97-104, где способ выполняют в ацетонитриле.
106. Способ по любому из пп. 97-104, где способ выполняют в смеси ацетонитрила и этанола.
107. Способ получения соединения 1, где способ осуществляют, как показано на схеме II:

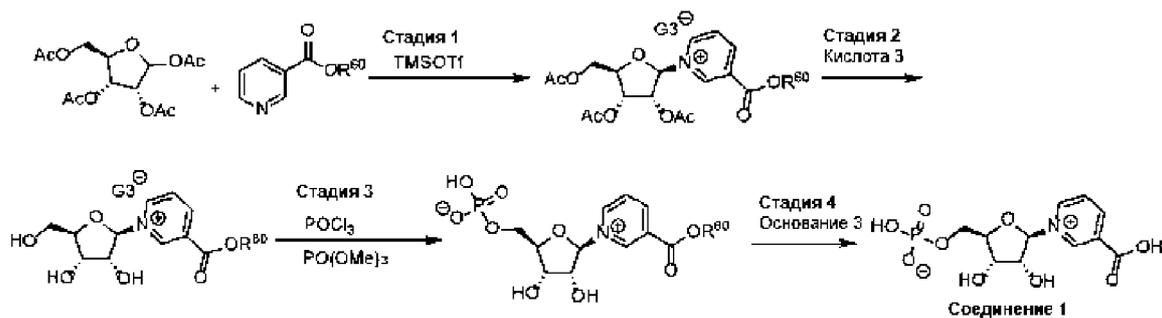


Схема II

где

R^{50} представляет собой алкил или аралкил; и

5 G^3 представляет собой анион.

108. Способ по п. 107, где стадию 1 проводят в галогенированном углеводородном растворителе (*например*, дихлорметане).

109. Способ по п. 107 или п. 108, где кислота 3 представляет собой минеральную кислоту (*например*, водную хлористоводородную кислоту).

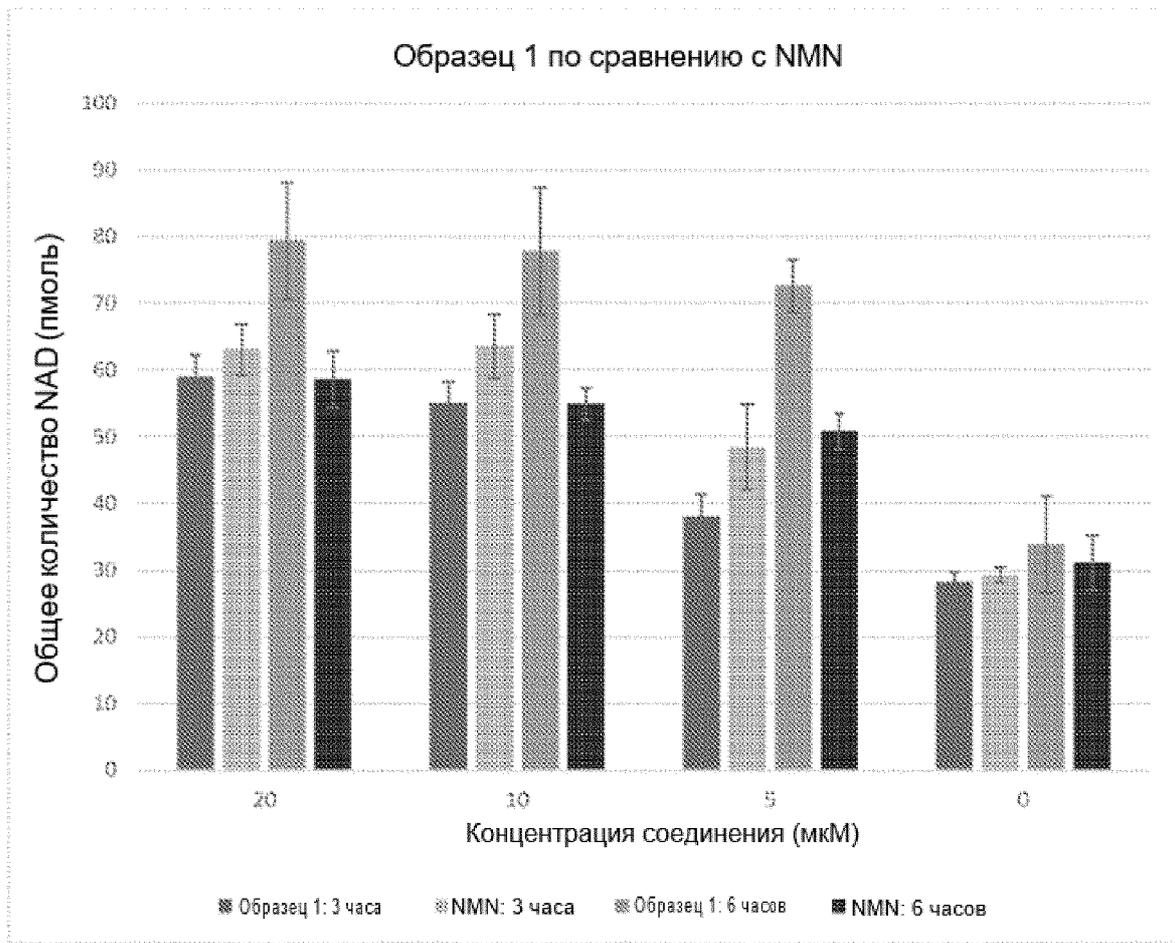
10 110. Способ по п. 109, где минеральная кислота представляет собой растворитель.

111. Способ по любому из пп. 107-110, где основание 3 представляет собой гидроксид (*например*, водный гидроксид лития).

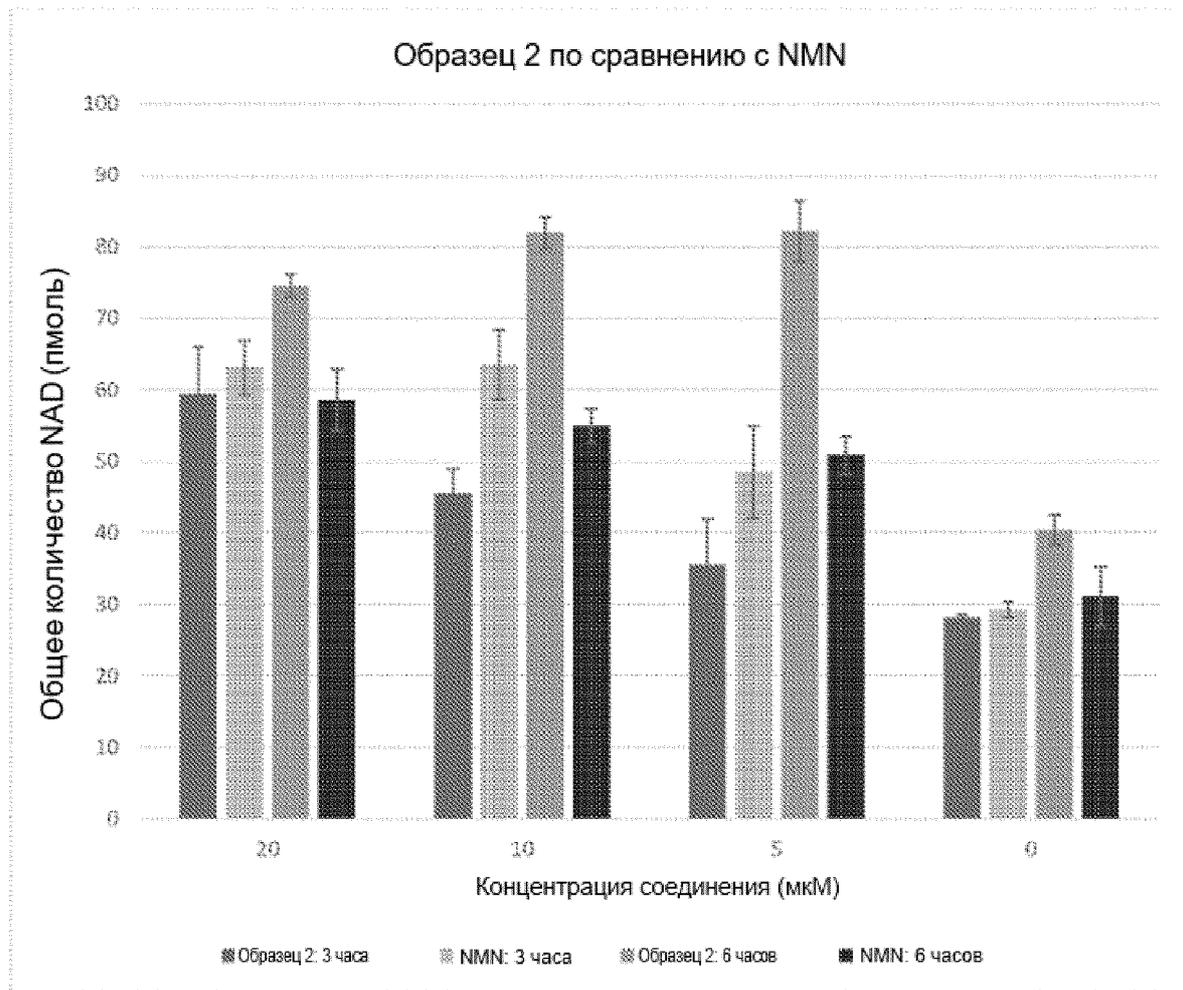
112. Способ по любому из пп. 107-111, где стадию 4 проводят в смеси органического растворителя и воды (*например*, тетрагидрофурана и воды).

15 113. Способ по любому из пп. 107-112, где R^{50} представляет собой аралкил (*например*, бензил).

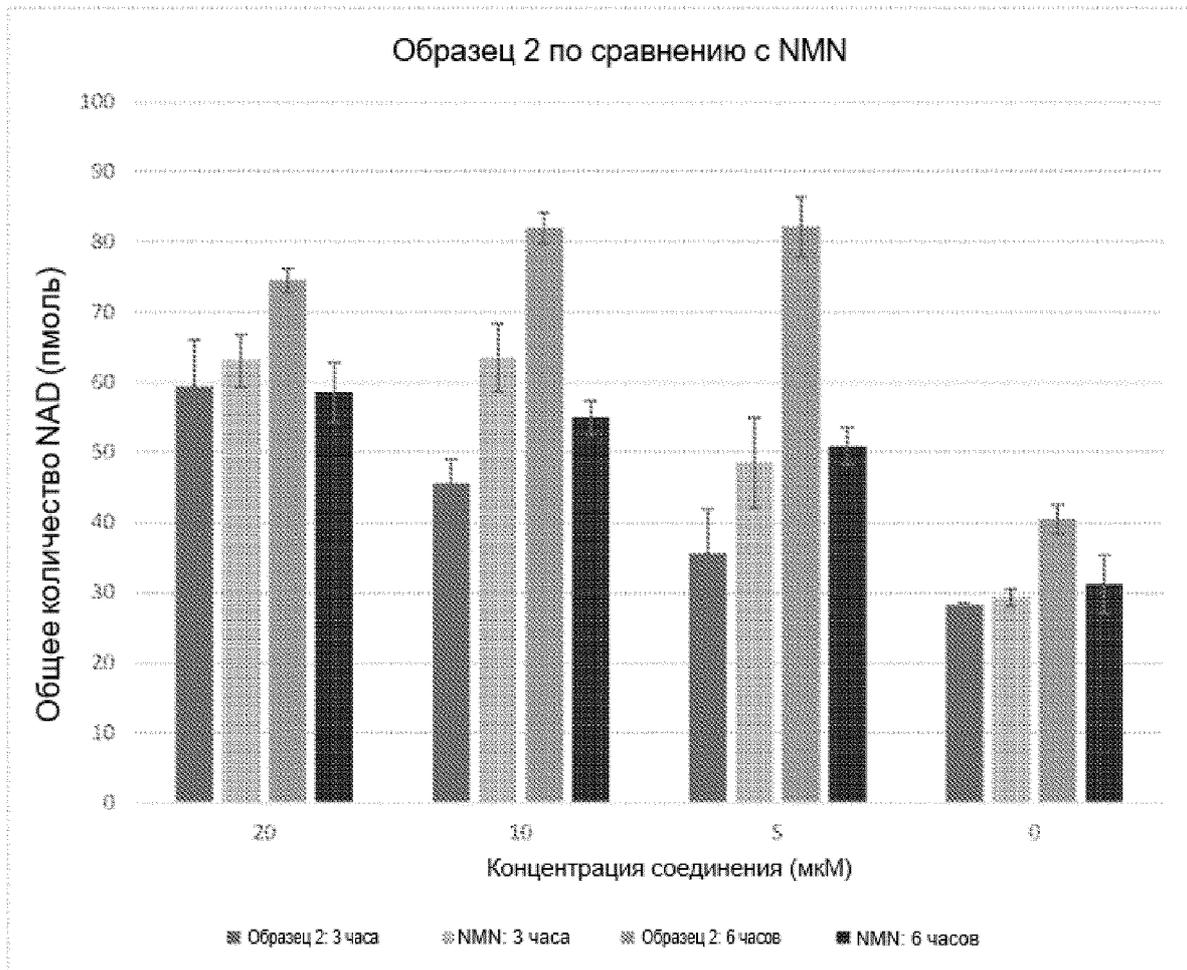
ФИГ. 1



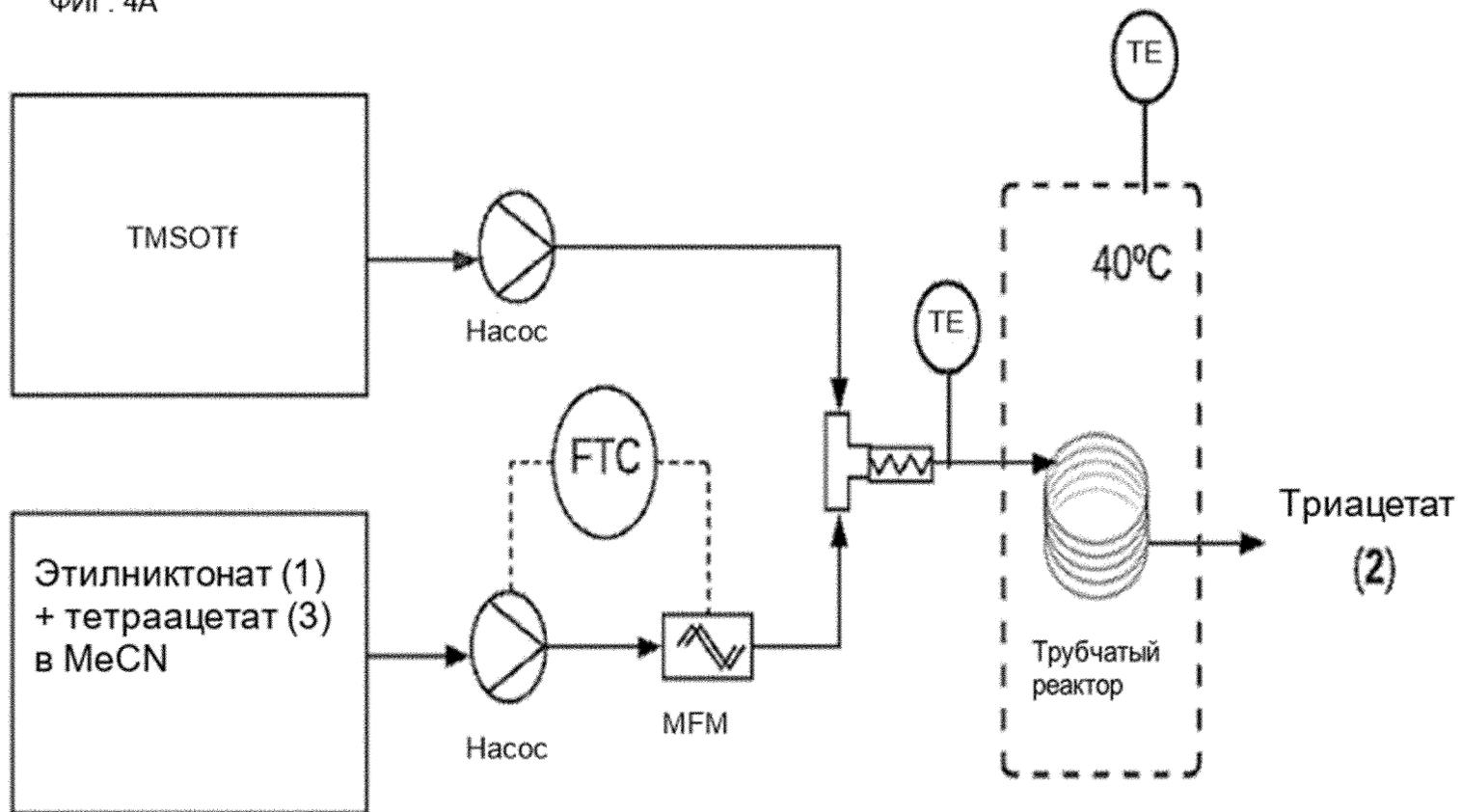
ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4А



ФИГ. 4В

