

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201890435** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.09.28

(22) Дата подачи заявки
2016.08.05

(51) Int. Cl. *C07H 11/04* (2006.01)
C07F 9/547 (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61K 31/665 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07F 9/06 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ НИКОТИНАМИДМОНОНУКЛЕОТИДА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) **62/201,447**

(32) **2015.08.05**

(33) **US**

(86) **PCT/US2016/045855**

(87) **WO 2017/024255 2017.02.09**

(71) Заявитель:

**МЕТРО ИНТЕРНЭШНЛ БАЙОТЕК,
ЭлЭлСи (US)**

(72) Изобретатель:

**Нормингтон Карл Д., Синклэр Дэвид
А., Ливингстон Дэвид, Маккирин
Джеймс М., Щепанкевич Брюс,
Кремски Джонатан Н. (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к композициям производных никотинамидмононуклеотида и способам их применения. Изобретение также относится к способам получения производных никотинамидмононуклеотида. Изобретение относится к фармацевтическим композициям и пищевым добавкам, содержащим производное никотинамидмононуклеотида. Изобретение относится к способам применения производных никотинамидмононуклеотида, которые способствуют повышению внутриклеточных уровней никотинамидадениндинуклеотида (НАД+) в клетках и тканях для лечения заболеваний и улучшения выживаемости клеток и тканей.

A1

201890435

201890435

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-548478EA/061

ПРОИЗВОДНЫЕ НИКОТИНАМИДМОНОНУКЛЕОТИДА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В этой заявке заявлен приоритет к предварительной заявке на патент США, серийный номер 62/201,447, поданной 5 августа 2015, которая включена сюда в качестве ссылки полностью.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Никотинамидадениндинуклеотид (НАД) и его производные соединения известны как жизненно важные коферменты в клеточных реакциях окисления-восстановления во всех живых организмах. Некоторые данные также показывают, что НАД участвует во множестве важных сигнальных путей в клетках млекопитающих, включая поли(АДФ-рибозил)ирование в репарации ДНК (Menissier de Murcia et al., EMBO J., (2003) 22, 2255-2263), моно-АДФ-рибозилирование при иммунной реакции и активацией сигнального пути, сопряженного с G-белком (Corda and Di Girolamo, EMBO J., (2003) 22, 1953-8) и синтез циклической АДФ-рибозы и фосфата никотинатадениндинуклеотида (ФНААД) во внутриклеточной кальциевой сигнализации (Lee, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., (2001) 41, 317-345). Недавно также было показано, что НАД и его производные играют важную роль в транскрипционном регулировании (Lin and Guarente, Curr. Opin. Cell. Biol., (2003) 15, 241-246). В частности, открытие Sir2 НАД-зависимой деацетилазной активности (например, Imai et al., Nature, (2000) 403, 795-800; Landry et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., (2000) 278, 685-690; Smith et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (2000) 97, 6658-6663) привлекло внимание к этой новой роли НАД.

Семейство белков Sir2 усваивает НАД благодаря его деацетилазной активности и регулирует транскрипцию через деацетилирование гистонов и множество других регуляторов транскрипции. Из-за такой абсолютной потребности в НАД, было выдвинуто предположение, что белки Sir2 действуют как сенсоры энергии, которые превращают энергетический статус клеток в транскрипционный регуляторный статус генов (Imai et al., Nature, (2000) 403, 795-800; Imai et al., Cold Spring Harbor Symp.

Quant. Biol., (2000) 65, 297-302). Балки Sir2 вырабатывают никотинамид и О-ацетил-АДФ-рибозу в дополнение к деацетилованным белковым субстратам в реакции их деацетилирования (Moazed, Curr. Opin. Cell. Biol., (2001)13, 232-238; Denu, Trends Biochem. Sci., (2003) 28, 41-48; см. также фиг. 1), и никотинамид в итоге рециркулируется в биосинтез НАД. В отличие от других НАД-зависимых биохимических реакций, НАД-зависимая деацетилазная активность семейства белков Sir2 обычно высоко консервативна от бактерий до млекопитающих (Frye, Biochem. Biophys. Res. Commun., (2000) 273, 793-798), что позволяет предположить давнюю и фундаментальную связь между НАД и белками Sir2. У млекопитающих было показано, что ортолог Sir2, Sirt1/Sir2 α , регулирует метаболизм в ответ на усваиваемость питательных элементов (Bordone and Guarente, Nat. Rev. Mol. Cell Biol., (2005) 6, 298-305). В адипоцитах, Sirt1 запускает липолиз и способствует мобилизации свободной жирной кислоты через подавление ППАР-гамма, ядерный рецептор, который способствует адипогенезу (Picard et al., Nature, (2004) 429, 771-776). В гепатоцитах, Sirt1 регулирует глюконеогенный и гликолитический пути в ответ на голодание через взаимодействие с и деацетилирование PGC-1 α , ключевой транскрипционный регулятор производства глюкозы в печени (Rodgers et al., Nature, (2005) 434, 113-118). Дополнительно, Sirt1 способствует секреции инсулина в бета-клетках поджелудочной железы в ответ на высокую глюкозу, частично через подавление экспрессии Ucp2 и повышение уровней АТФ в клетках (Moynihan et al., Cell Metab., (2005) 2, 105-117). Хотя о регулировании биосинтеза НАД у млекопитающих известно немного, биосинтез НАД может играть роль в регулировании метаболических реакций через изменение активности определенных НАД-зависимых ферментов, таких как Sirt1 во множестве органов и/или тканей.

Пути биосинтеза НАД были охарактеризованы в прокариотах с применением *Escherichia coli* и *Salmonella typhimurium* (Penfound and Foster, Biosynthesis and recycling of NAD, in *Escherichia coli* and *Salmonella*: Cellular and Molecular Biology, p. 721-730,

ed. Neidhardt, F. C., 1996, ASM Press: Washington, D.C.) и недавно в дрожжах (Lin and Guarente, *Curr. Opin. Cell. Biol.*, (2003) 15, 241-246; Denu, *Trends Biochem. Sci.*, (2003) 28, 41-48). В прокариотах и низших эукариотах НАД синтезируют новым путем через квинолиновую кислоту и «реутилизационным» путем через никотиновую кислоту (Penfound and Foster, *id.*) В дрожжах новый путь начинается с триптофаном, который превращается в мононуклеотид никотиновой кислоты (NaMN) через шесть ферментных стадий и одну не ферментную реакцию (Lin and Guarente, *Curr. Opin. Cell. Biol.*, (2003) 15, 241-246). Два гена, BNA1 и QPT1, были охарактеризованы в этом пути в дрожжах. На стадии синтеза NaMN, новый путь сводится воедино с «реутилизационным» путем. «Реутилизационный» путь начинается с распада НАД на никотинамид и О-ацетил-АДФ-рибозу, который в основном катализируется белками Sir2 в дрожжах. Никотинамид затем деамидируется до никотиновой кислоты никотинамидазой, кодируемой геном PNC1. Фосфорибозилтрансфераза никотиновой кислоты (Npt), кодируемая геном NPT1, превращает никотиновую кислоту в NaMN, которая в итоге превращается в НАД через последовательные реакции никотинамида/мононуклеотидаденилилтрансферазы никотиновой кислоты (кодированной NMA1 и/или NMA2) и синтазой НАД (кодированной QNS1).

Множество аспектов поведения и физиологии млекопитающих координируется через взаимосвязанные сети 24-часовых центральных и периферийных осцилляторов, которые синхронизируют циклы хранения и использования топлива для поддержания гомеостаза организма. У мышей, нарушение суточных ритмов связано с нарушением обмена веществ (F. W. Turek et al., *Science* 308, 1043 (2005); R. D. Rudic et al., *PLoS Biol.* 2, e377 (2004)), и наоборот, рацион с высоким содержанием жира изменяет и поведенческие и молекулярные ритмы (A. Kohsaka et al., *Cell Metab.* 6, 414 (2007); M. Barnea, Z. Madar, O. Froy, *Endocrinology* 150, 161 (2009)). Тосновой механизм часов млекопитающих состоит из транскрипционного-трансляционного цикла обратной связи, в котором CLOCK и BMAL1 активируют транскрипцию Криптохрома (Cry1 и 2) и Периода (Per1, 2 и 3), что приводит к

последующему подавлению CLOCK:BMAL1 белками CRY и PER (J. S. Takahashi, H. K. Hong, C. H. Ko, E. L. McDearmon, Nat. Rev. Genet. 9, 764 (2008)). Дополнительный цикл обратной связи включает транскрипционное регулирование Bmal1 через ROR α и REV-ERB α (N. Preitner et al., Cell 110, 251 (2002); T. K. Sato et al., Neuron 43, 527 (2004)). Предыдущие исследования также включают роль для клеточного НАД⁺ в регулировании активности CLOCK и NPAS2 (J. Rutter, M. Reick, L. C. Wu, S. L. McKnight, Science 293, 510 (2001)), наблюдение, согласующееся с недавним открытием, что деацетилаза НАД⁺-зависимого белка SIRT1 модулирует активность часового комплекса (Y. Nakahata et al., Cell 134, 329 (2008); G. Asher et al., Cell 134, 317 (2008)).

В патенте США 8,106,184 описаны способы производства и применением композиций никотиноилрибозида.

В заявке США 11/396,359 описаны аналоги никотинамидрибозида и их применение.

В заявке США 11/053,185 описаны способы и композиции для модулирования жизненного цикла эукариотных и прокариотных клеток и для защиты клеток от определенных стрессов, включая модулирование истечения НАД⁺ «реутилизационного» пути в клетке.

Существует необходимость в улучшенных композициях и способах применения таких композиций для фармакологического вмешательства и/или манипулирования путем НАД в клетках и тканях млекопитающих.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к композициям производных никотинамидмононуклеотида и способам их применения. В некоторых вариантах, изобретение относится к способам получения производных никотинамидмононуклеотида. В некоторых вариантах, изобретение относится к фармацевтическим композициям и пищевым добавкам, содержащим одно или более производных никотинамидмононуклеотида. В других вариантах, изобретение относится к способам применения производных никотинамидмононуклеотида, которые способствуют повышению внутриклеточных уровней никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺) в

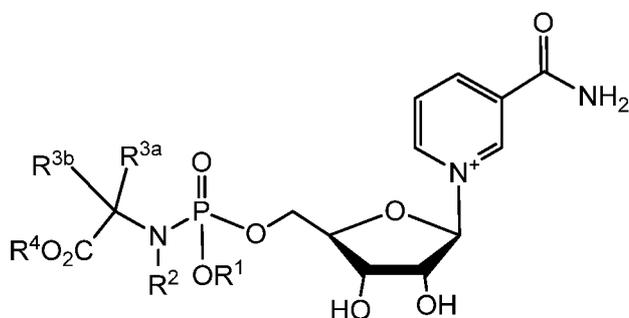
клетках и тканях для лечения заболеваний и улучшения выживаемости клетки и ткани.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Преимущества данного изобретения включают, без ограничений, соединения и композиции производных никотинамидмононуклеотида и способы их применения. В некоторых вариантах, изобретение относится к способам получения производных никотинамидмононуклеотида. В некоторых вариантах, изобретение относится к фармацевтическим композициям и пищевым добавкам, содержащим одно или более производных никотинамидмононуклеотида. В других вариантах, изобретение относится к способам применения производных никотинамидмононуклеотида, которые способствуют повышению внутриклеточных уровней никотинамидадениндинуклеотида (НАД+) в клетках и тканях для лечения заболеваний и улучшения выживаемости клетки и ткани.

Соединения, композиции и способы лечения

Представлены соединения и их стереоизомеры, соли, гидраты, сольваты и кристаллические формы, где соединение имеет структуру, представленную формулой II:



где

(a) R^1 является водородом; n-алкилом; разветвленным алкилом; циклоалкилом; или арилом, который включает, но не ограничен ими, фенил или нафтил, где фенил или нафтил необязательно замещены, по крайней мере, одним из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, F, Cl, Br, I, нитро, циано, C_{1-6} галоалкила, $-N(R^{1'})_2$, C_{1-6} ациламино, $-NHSO_2C_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(R^{1'})_2$, $COR^{1''}$ и $-SO_2C_{1-6}$ алкила;

$R^{1'}$ независимо является водородом или алкилом, который включает, но не ограничен ими, C_{1-20} алкил, C_{1-10} алкил или C_{1-6}

алкил; и

$R^{1''}$ является $-OR'$ или $-N(R^{1'})_2$;

(b) R^2 является водородом; C_{1-10} алкилом; или $-C(O)CR^{3a}R^{3b}NHR^1$, где n равен от 2 до 4; или

R^{3a} ; R^{3b} и R^2 вместе являются $(CH_2)_n$, образующим циклическое кольцо, которое включает соседние N и C атомы;

(c) R^{3a} и R^{3b}

(i) независимо выбирают из водорода, C_{1-10} алкила, циклоалкила, $-(CH_2)_c(NR^{3'})_2$, C_{1-6} гидроксилалкила, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_2S(O)_dMe$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, (1H-индол-3-ил)метила, (1H-имидазол-4-ил)метила, $-(CH_2)_eCOR^{3''}$, арила и арил C_{1-3} алкила, где указанные арильные группы необязательно замещены группой, выбранной из гидроксила, C_{1-10} алкила, C_{1-6} алкокси, галогена, нитро и циано; или

(ii) R^{3a} и R^{3b} оба являются C_{1-6} алкилом; или

(iii) R^{3a} и R^{3b} вместе являются $(CH_2)_f$ с образованием спиро кольца; или

(iv) R^{3a} является водородом, и R^{3b} и R^2 вместе являются $(CH_2)_n$ с образованием циклического кольца, которое включает соседние N и C атомы; или

(v) R^{3b} является водородом, и R^{3a} и R^2 вместе являются $(CH_2)_n$ с образованием циклического кольца, которое включает соседние N и C атомы; или

(vi) R^{3a} является H, и R^{3b} является H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -индол-3-ил, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -имидазол-4-илом, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH или низшим циклоалкилом; или

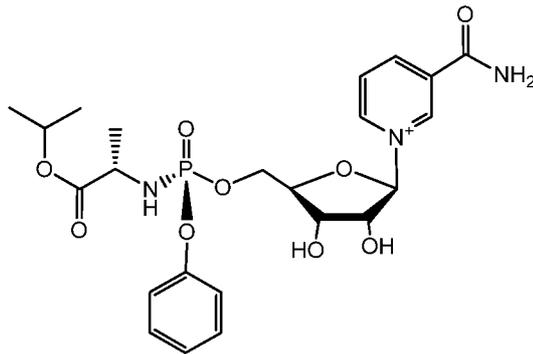
(viii) R^{3a} является CH_3 , $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -индол-3-илом, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -имидазол-4-илом, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH или низшим циклоалкилом, и R^{3b} является H, где $R^{3'}$ независимо является водородом или алкилом, который включает, но не ограничен ими, C_{1-20} алкил, C_{1-10} алкил или C_{1-6} алкил, и $R^{3''}$ является $-OR'$ или $-N(R^{3'})_2$;

c равно от 1 до 6,
 d равно от 0 до 2,
 e равно от 0 до 3,
 f равно от 2 до 5,
 n равно от 2 до 4, и

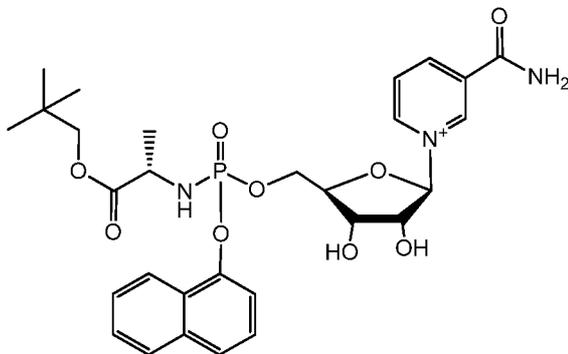
(d) R⁴ является водородом; C₁₋₁₀ алкилом, необязательно замещенным низшим алкилом, алкокси, ди(низшим алкил)амино или галогеном; C₁₋₁₀ галоалкилом; C₃₋₁₀ циклоалкилом; циклоалкилалкилом; циклогетероалкилом; аминоацилом; арилом, таким как фенил; или гетероарилом, таким как пиридинил; замещенным арилом; или замещенным гетероарилом.

В определенных вариантах представлены соединения формулы II, и их стереоизомеры, соли и кристаллические формы.

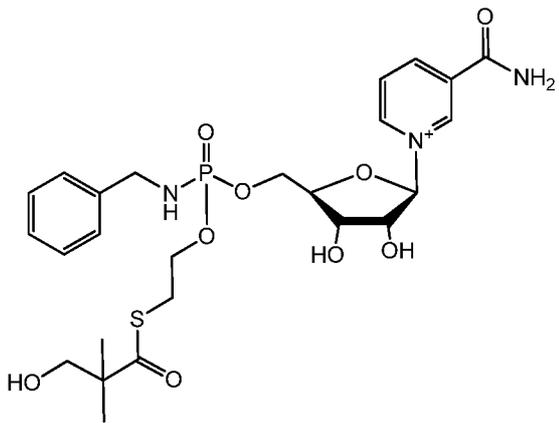
Представлены соединения и их стереоизомеры, соли, гидраты, сольваты и кристаллические формы, где соединение выбирают из



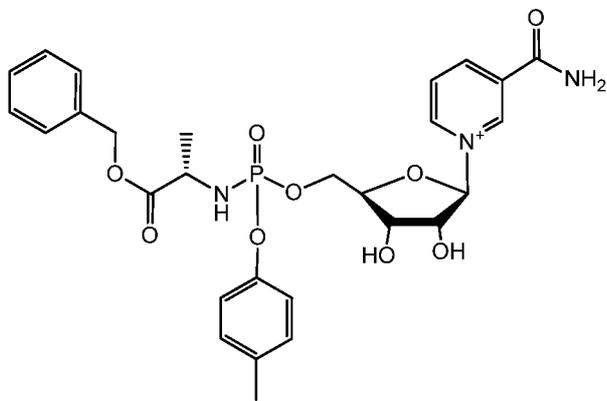
4



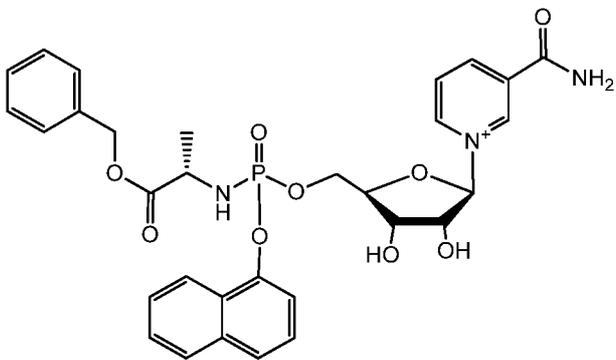
5



6

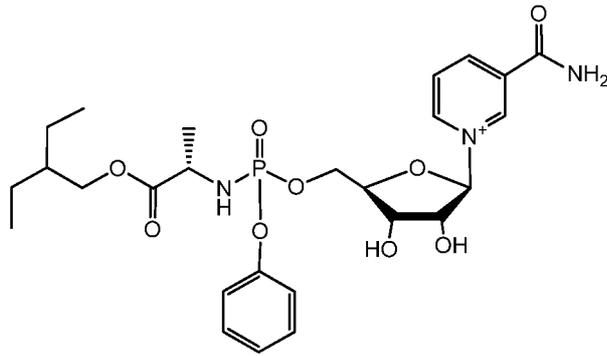


7



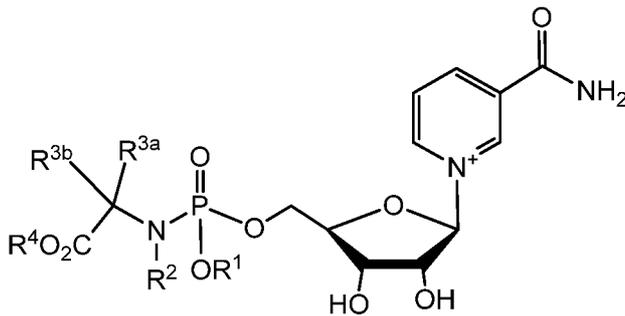
8

, И



9

Представлены композиции для лечения и/или профилактики любых заболеваний, описанных здесь, включающие фармацевтически приемлемую среду, выбранную из наполнителя, носителя, разбавителя и эквивалентной среды, и соединение или его стереоизомеры, соли, гидрата, сольвата или кристаллической формы, где соединение имеет структуру, представленную формулой II:



II

где

(a) R¹ является водородом; n-алкилом; разветвленным алкилом; циклоалкилом; или арилом, который включает, но не ограничен ими, фенил или нафтил, где фенил или нафтил необязательно замещены, по крайней мере, одним из C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ алкокси, F, Cl, Br, I, нитро, циано, C₁₋₆ галоалкила, -N(R^{1'})₂, C₁₋₆ ациламино, -NHSO₂C₁₋₆ алкила, -SO₂N(R^{1'})₂, COR^{1''} и -SO₂C₁₋₆ алкила;

R^{1'} независимо является водородом или алкилом, который включает, но не ограничен ими, C₁₋₂₀ алкил, C₁₋₁₀ алкил или C₁₋₆

алкил; и

$R^{1''}$ является $-OR'$ или $-N(R^{1'})_2$;

(b) R^2 является водородом; C_{1-10} алкилом; или $-C(O)CR^{3a}R^{3b}NHR^1$, где n равен от 2 до 4; или

R^{3a} ; R^{3b} и R^2 вместе являются $(CH_2)_n$ образующим циклическое кольцо, которое включает соседние N и C атомы;

(c) R^{3a} и R^{3b}

(i) независимо выбирают из водорода, C_{1-10} алкила, циклоалкила, $-(CH_2)_c(NR^{3'})_2$, C_{1-6} гидроксилалкила, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_2S(O)_dMe$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, (1H-индол-3-ил)метила, (1H-имидазол-4-ил)метила, $-(CH_2)_eCOR^{3''}$, арила и арил C_{1-3} алкила, где указанные арильные группы необязательно замещены группой, выбранной из гидроксила, C_{1-10} алкила, C_{1-6} алкокси, галогена, нитро и циано; или

(ii) R^{3a} и R^{3b} оба являются C_{1-6} алкилом; или

(iii) R^{3a} и R^{3b} вместе являются $(CH_2)_f$ с образованием спиро кольца; или

(iv) R^{3a} является водородом, и R^{3b} и R^2 вместе являются $(CH_2)_n$ с образованием циклического кольца, которое включает соседние N и C атомы; или

(v) R^{3b} является водородом, и R^{3a} и R^2 вместе являются $(CH_2)_n$ с образованием циклического кольца, которое включает соседние N и C атомы; или

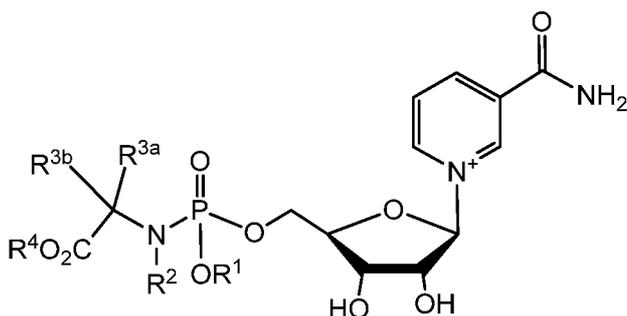
(vi) R^{3a} является H, а R^{3b} является H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -индол-3-илом, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -имидазол-4-илом, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH или низшим циклоалкилом; или

(viii) R^{3a} является CH_3 , $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -индол-3-илом, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -имидазол-4-илом, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH или низшим циклоалкилом, и R^{3b} является H, где $R^{3'}$ независимо является водородом или алкилом, который включает, но не ограничен ими, C_{1-20} алкил, C_{1-10} алкил или C_{1-6} алкил, и $R^{3''}$ является $-OR'$ или $-N(R^{3'})_2$;

c равно от 1 до 6,
 d равно от 0 до 2,
 e равно от 0 до 3,
 f равно от 2 до 5,
 n равно от 2 до 4, и

(d) R^4 является водородом; C_{1-10} алкилом, необязательно замещенным низшим алкилом, алкокси, ди(низшим алкил)амино или галогеном; C_{1-10} галоалкилом; C_{3-10} циклоалкилом; циклоалкилалкилом; циклогетероалкилом; аминоацилом; арилом, таким как фенил; или гетероарилом, таким как пиридинил; замещенным арилом; или замещенным гетероарилом.

Представлены способы лечения заболевания или расстройства, связанного с биосинтезом НАД⁺, включающие введение соединения или его стереоизомера, соли, гидрата, сольвата или кристаллической формы, пациенту, нуждающемуся в таковом; где соединение имеет структуру, представленную формулой II:



II

где

(a) R^1 является водородом, n-алкилом; разветвленным алкилом; циклоалкилом; или арилом, который включает, но не ограничен ими, фенил или нафтил, где фенил или нафтил необязательно замещены, по крайней мере, одним из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, F, Cl, Br, I, нитро, циано, C_{1-6} галоалкила, $-N(R^{1'})_2$, C_{1-6} ациламино, $-NHSO_2C_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(R^{1'})_2$, $COR^{1''}$ и $-SO_2C_{1-6}$ алкила;

$R^{1'}$ независимо является водородом или алкилом, который включает, но не ограничен ими, C_{1-20} алкил, C_{1-10} алкил или C_{1-6}

алкил, и

$R^{1''}$ является $-OR'$ или $-N(R^{1'})_2$;

(b) R^2 является водородом, C_{1-10} алкилом; или $C(O)CR^{3a}R^{3b}NHR^1$, где n равен от 2 до 4; или

R^{3a} или R^{3b} и R^2 вместе являются $(CH_2)_n$ образующим циклическое кольцо, которое включает соседние N и C атомы;

(c) R^{3a} и R^{3b}

(i) независимо выбирают из водорода, C_{1-10} алкила, циклоалкила, $-(CH_2)_c(NR^{3'})_2$, C_{1-6} гидроксилалкила, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_2S(O)_dMe$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, (1H-индол-3-ил)метила, (1H-имидазол-4-ил)метила, $(CH_2)_eCOR^{3''}$, арила и арил C_{1-3} алкила, где указанные арильные группы необязательно замещены группой, выбранной из гидроксила, C_{1-10} алкила, C_{1-6} алкокси, галогена, нитро и циано;

(ii) R^{3a} и R^{3b} оба являются C_{1-6} алкилом;

(iii) R^{3a} и R^{3b} вместе являются $(CH_2)_f$ с образованием спиро кольца;

(iv) R^{3a} является водородом, и R^{3b} и R^2 вместе являются $(CH_2)_n$ образующим циклическое кольцо, которое включает соседние N и C атомы;

(v) R^{3b} является водородом, и R^{3a} и R^2 вместе являются $(CH_2)_n$ образующим циклическое кольцо, которое включает соседние N и C атомы, где, и где $R^{3'}$ независимо является водородом или C_{1-6} алкилом и $R^{3''}$ является $-OR'$ или $-N(R^{3'})_2$;

(vi) R^{3a} является H, и R^{3b} является H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -индол-3-илом, $CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -имидазол-4-илом, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH или низшим циклоалкилом; или

(vii) R^{3a} является CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -индол-3-илом, $CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -имидазол-4-илом, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH или низшим циклоалкилом, и R^{3b} является H;

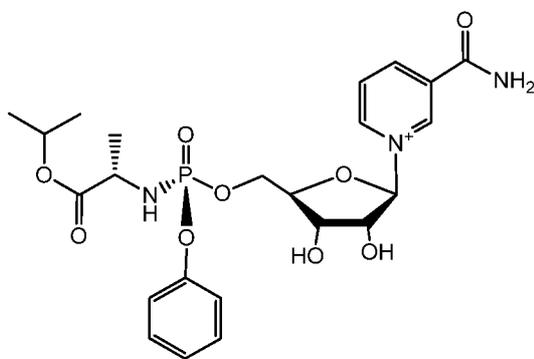
и

s равно от 1 до 6,

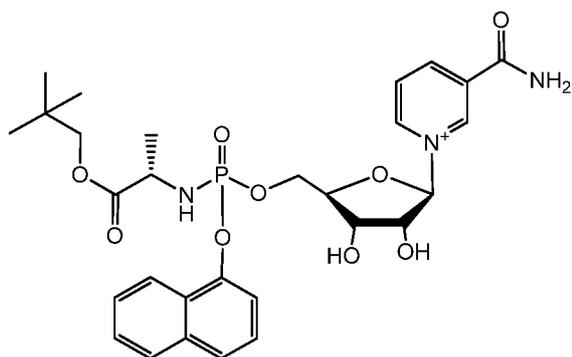
d равно от 0 до 2,
 e равно от 0 до 3,
 f равно от 2 до 5,
 n равно от 2 до 4, и

(d) R⁴ является водородом, C₁₋₁₀ алкилом, C₁₋₁₀ алкилом, необязательно замещенным низшим алкилом, алкокси, ди(низшим алкил)амино или галогеном, C₁₋₁₀ галоалкилом, C₃₋₁₀ циклоалкилом, циклоалкилалкилом, циклогетероалкилом, аминоацилом, арилом, таким как фенил, гетероарилом, таким как пиридилил, замещенным арилом или замещенным гетероарилом.

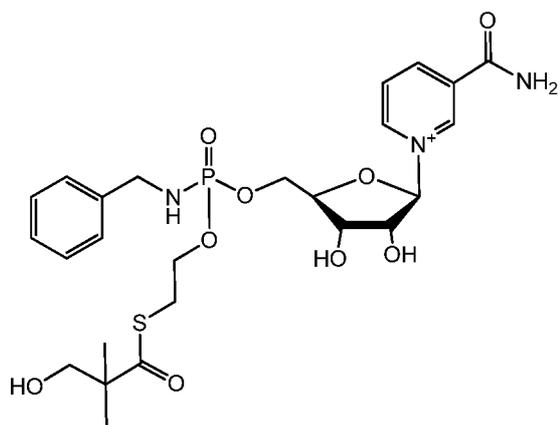
Представлены способы лечения, описанные выше и здесь, где соединение выбирают из



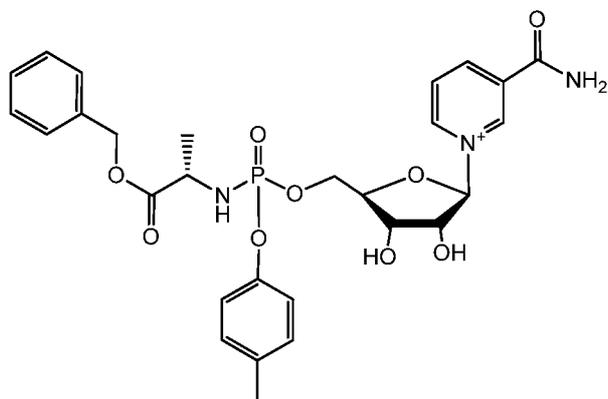
4



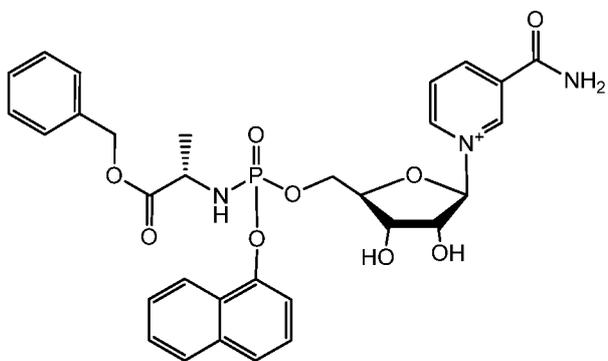
5



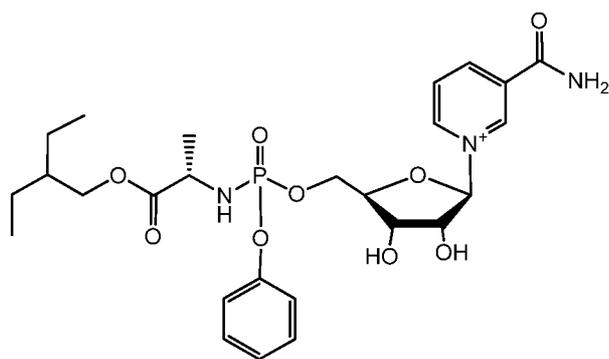
6



7

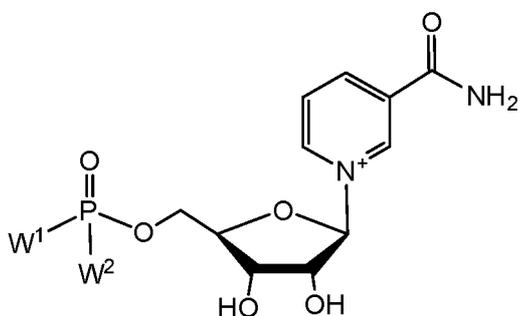


8



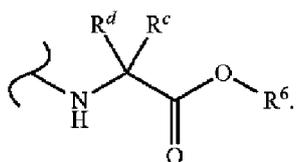
9

Представлены соединения и их стереоизомеры, соли, гидраты, сольваты и кристаллические формы, где соединение имеет структуру, представленную формулой III:



III

где каждый W^1 и W^2 независимо является



(i) каждый R^c и R^d независимо является H, (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом; или

(ii) каждый R^c является H, и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом; или

(iii) каждый R^c является H, и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является S; или

(iv) каждый R^c является H, и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является R; или

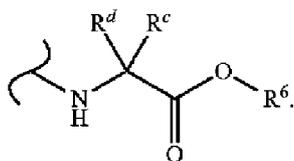
(v) каждый R^c является H, и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом; или

(vi) каждый R^c является H, и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является S; или

(vii) каждый R^c является H, и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является R; и

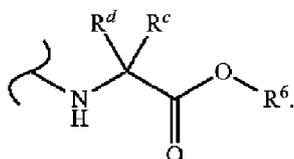
каждый R^6 независимо является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом или (C_4-C_8) карбоциклилалкилом.

В определенных вариантах формулы III, каждый



содержит азот-связанный естественный сложный эфир α -аминокислоты.

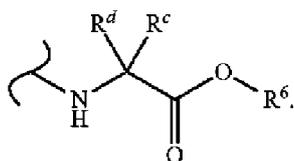
В некоторых вариантах формулы III, каждый W^1 и W^2 независимо является



и каждый R^6 независимо является (C_1-C_8) алкилом.

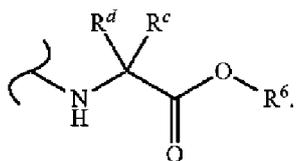
В определенных вариантах, каждый R^c и R^d независимо является H, (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом. В определенных вариантах, каждый R^c является H, и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом. В определенных вариантах, каждый R^c является H, и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является S. В определенных вариантах, каждый R^c является H, и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является R. В определенных вариантах, каждый R^c является H, и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом. В определенных вариантах, каждый R^c является H, и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является S. В определенных вариантах, каждый R^c является H, и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является R.

В определенных вариантах, каждый



содержит азот-связанный естественный сложный эфир α -аминокислоты.

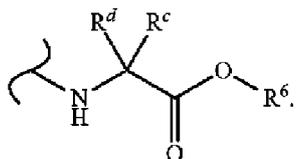
В некоторых вариантах формулы III, каждый W^1 и W^2 независимо является



и каждый R^6 независимо является (C_1-C_8) алкилом.

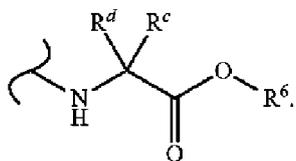
В определенных вариантах, каждый R^6 независимо является вторичным алкилом. В определенных вариантах, каждый R^6 является 2-пропиллом. В определенных вариантах, каждый R^c является H и каждый R^d является метилом. В определенных вариантах, каждый R^c является H и каждый R^d является метилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является S. В определенных вариантах, каждый R^c является H, и каждый R^d является метилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является R.

В определенных вариантах, each



содержит азот-связанный естественный сложный эфир α -аминокислоты.

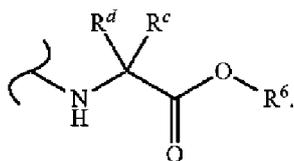
В некоторых вариантах формулы III, один из W^1 или W^2 является OR^5 , и другой из W^1 или W^2 является



В определенных вариантах, R^5 является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом. В определенных вариантах, R^5 является (C_1-C_8) алкилом. В определенных вариантах, R^5 является (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом. В определенных вариантах, R^5 является (C_6-C_{20}) арилом. В определенных вариантах,

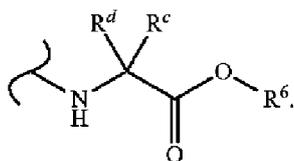
R^5 является фенилом.

В определенных вариантах, каждый



содержит азот-связанный естественный сложный эфир α -аминокислоты.

В некоторых вариантах формулы III, один из W^1 или W^2 является OR^5 , и другой из W^1 или W^2 является

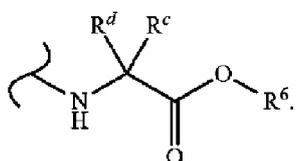


где R^5 является незамещенным фенилом.

В определенных вариантах, каждый R^c и R^d независимо является H, (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом. В определенных вариантах, один из R^c или R^d является H, и другой из R^c или R^d является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом. В определенных вариантах, один из R^c или R^d является H, и другой из R^c или R^d является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является S. В определенных вариантах, один из R^c или R^d является H, и другой из R^c или R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является R.

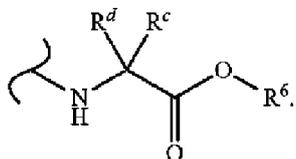
В определенных вариантах, один из R^c или R^d является H, и другой из R^c или R^d является (C_1-C_8) алкилом. В определенных вариантах, один из R^c или R^d является H, и другой из R^c или R^d является (C_1-C_8) алкилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является S. В определенных вариантах, один из R^c или R^d является H, и другой из R^c или R^d является (C_1-C_8) алкилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является R. В определенных вариантах, хиральность на фосфоре является S. В определенных вариантах, хиральность на фосфоре является R.

В определенных вариантах, каждый



содержит азот-связанный естественный сложный эфир α -аминокислоты.

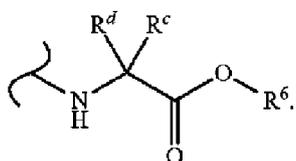
В некоторых вариантах формулы III, один из W^1 или W^2 является OR^5 и другой из W или W^2 является



где один из R^c или R^d является H, и другой из R^c или R^d является метилом.

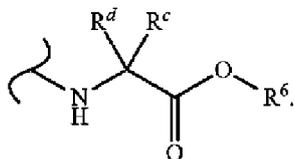
В определенных вариантах, один из R^c или R^d является H, и другой из R^c или R^d является метилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является S. В определенных вариантах, один из R^c или R^d является H, и другой из R^c или R^d является метилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является R. В определенных вариантах, R^5 является фенилом.

В определенных вариантах, каждый



содержит азот-связанный естественный сложный эфир α -аминокислоты.

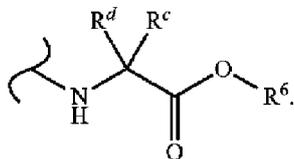
В некоторых вариантах формулы III, один из W^1 или W^2 является OR^5 и другой из W^1 или W^2 является



где R^5 является незамещенным фенилом, один из R^c или R^d является H, и другой из R^c или R^d является метилом.

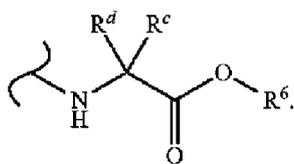
В определенных вариантах, хиральность на фосфоре является R. В определенных вариантах, хиральность на фосфоре является S. В определенных вариантах хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является S. В определенных вариантах, хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является S, и хиральность на фосфоре является S. В определенных вариантах, хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является S, и хиральность на фосфоре является R. В определенных вариантах, хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является R. В определенных вариантах, хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является R, и хиральность на фосфоре является S. В определенных вариантах, хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является R, и хиральность на фосфоре является R.

В определенных вариантах, каждый



содержит азот-связанный естественный сложный эфир α -аминокислоты.

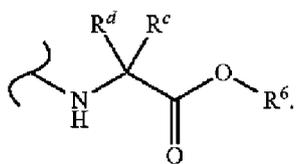
В некоторых вариантах формулы III, один из W^1 или W^2 является OR^5 и другой из W^1 или W^2 является



где R^5 является незамещенным фенилом, и R^6 является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом или (C_4-C_8) карбоциклилалкилом.

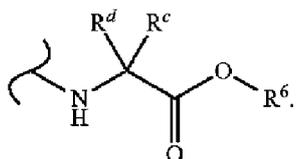
В определенных вариантах, R^6 является (C_1-C_8) алкилом. В определенных вариантах, один из R^c или R^d является H, и другой из R^c или R^d является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом. В определенных вариантах, один из R^c или R^d является H, и другой из R^c или R^d является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является S. В определенных вариантах, один из R^c или R^d является H, и другой из R^c или R^d является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является R. В определенных вариантах, один из R^c или R^d является H, и другой из R^c или R^d является (C_1-C_8) алкилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является S. В определенных вариантах, один из R^c или R^d является H, и другой из R^c или R^d является (C_1-C_8) алкилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является R. В определенных вариантах, хиральность на фосфоре является S. В определенных вариантах, хиральность на фосфоре является R.

В определенных вариантах, каждый



содержит азот-связанный естественный сложный эфир α -аминокислоты.

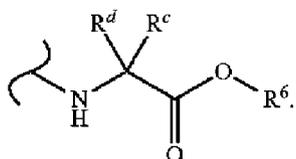
В некоторых вариантах формулы III, один из W^1 или W^2 является OR^5 и другой из W^1 или W^2 является



где один из R^c или R^d является H, и другой из R^c или R^d является метилом и R^6 является (C_1-C_8) алкилом.

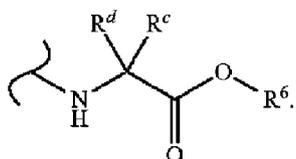
В определенных вариантах, R^6 является вторичным алкилом. В определенных вариантах, R^6 является 2-пропилом. В определенных вариантах, хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является S. В определенных вариантах, хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является R. В определенных вариантах, R^5 является фенилом.

В определенных вариантах, каждый



содержит азот-связанный естественный сложный эфир α -аминокислоты.

В некоторых вариантах формулы III, один из W^1 или W^2 является OR^5 , и другой из W^1 или W^2 является

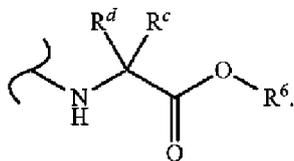


где R^5 является незамещенным фенилом, один из R^c или R^d является H, и другой из R^c или R^d является метилом, и R^6 является (C_1-C_8) алкилом.

В определенных вариантах, R^6 является вторичным алкилом. В определенных вариантах, R^6 является 2-пропилом. В определенных

вариантах, хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является S. В определенных вариантах, хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является R.

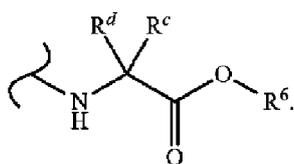
В определенных вариантах, каждый



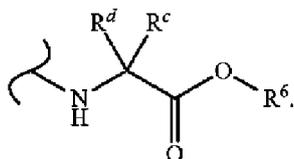
содержит азот-связанный естественный сложный эфир α -аминокислоты.

В определенных вариантах, каждый R^c является H, и каждый R^d является метилом. В определенных вариантах, каждый R^c является H, и каждый R^d является метилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединен каждый указанный R^c и R^d , является S. В определенных вариантах, каждый R^c является H, и каждый R^d является метилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединен каждый указанный R^c и R^d , является R. В определенных вариантах, R^5 является фенилом.

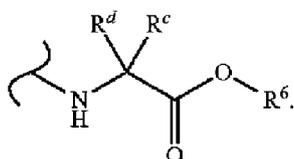
В определенных вариантах, каждый R^6 независимо является (C_1 - C_8) алкилом. В определенных вариантах, каждый R^6 независимо является вторичным алкилом. В определенных вариантах, каждый W^1 и W^2 независимо является



В некоторых вариантах, один из W^1 или W^2 является OR^5 и другой из W^1 или W^2 является



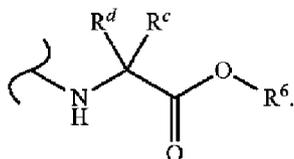
В некоторых вариантах, каждый



содержит азот-связанный естественный сложный эфир α -аминокислоты.

В определенных вариантах, один из R^c или R^d является H и другой из R^c или R^d является метилом. В определенных вариантах, один из R^c или R^d является H, и другой из R^c или R^d является метилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является S. В определенных вариантах, один из R^c или R^d является H, и другой из R^c или R^d является метилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является R. В определенных вариантах, R^5 является фенилом. В определенных вариантах, хиральность на фосфоре является S. В определенных вариантах, хиральность на фосфоре является R.

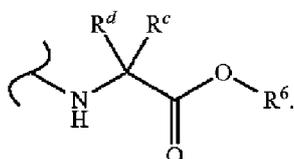
В определенных вариантах, каждый



содержит азот-связанный естественный сложный эфир α -аминокислоты.

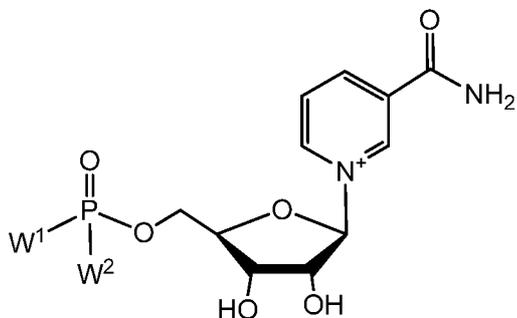
В определенных вариантах, R^6 является (C_1-C_8) алкилом. В определенных вариантах, R^6 является вторичным алкилом. В определенных вариантах, один из R^c или R^d является H, и другой из R^c или R^d является метилом. В определенных вариантах, один из R^c или R^d является H, и другой из R^c или R^d является метилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является S. В определенных вариантах, один из R^c или R^d является H, и другой из R^c или R^d является метилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является R. В определенных вариантах, R^5 является фенилом. В определенных вариантах, хиральность на фосфоре является S. В определенных вариантах, хиральность на фосфоре является R.

В определенных вариантах, каждый



содержит азот-связанный естественный сложный эфир α -аминокислоты.

Представлены соединения и их стереоизомеры, соли, гидраты, сольваты и кристаллические формы, где соединение имеет структуру, представленную формулой III:

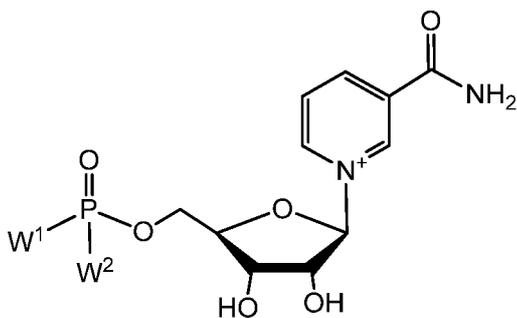


III

где W^1 и W^2 каждый независимо является O^- или OR^5 , и R^5 является водородом или алкилом; при условии, что если W^1 является O^- , и W^2 является OR^5 , то R^5 не является водородом, метилом или бутилом.

В определенных вариантах, R^5 является (C_1-C_8) алкилом. В определенных вариантах, R^5 выбирают из метила, этила, *n*-пропила, изопропила и бутила. В определенных вариантах, один R^5 является водородом и другой R^5 является метилом. В определенных вариантах, один R^5 является водородом и другой R^5 является метилом. В определенных вариантах, один R^5 является O^- и другой R^5 является C_2 , C_3 или C_5-C_8 -алкилом. В определенных вариантах, оба R^5 являются (C_1-C_8) алкилом.

Представлены соединения и их стереоизомеры, соли, гидраты, сольваты и кристаллические формы, где соединение имеет структуру, представленную формулой III:



III

где W^1 и W^2 независимо выбирают из заместителей в таблице 1. Синтез и общее описание типовых заместителей можно найти, например, в патенте США 8,318,682, включенном сюда в качестве ссылки полностью. Переменные, применяемые в таблице 1 (например, W^{23} , R^{21} и т.д.) относятся только к таблице 1, если не указано иначе.

Переменные, применяемые в таблице 1, имеют следующие определения:

каждый R^{21} независимо является H или (C_1-C_8) алкилом;

каждый R^{22} независимо является H, R^{21} , R^{23} или R^{24} , где каждый R^{24} независимо замещен 0-3 R^{23} ;

каждый R^{23} независимо является R^{23a} , R^{23b} , R^{23c} или R^{23d} , при условии, что если R^{23} связан с гетероатомом, то R^{23} является R^{23c} или R^{23d} ;

each R^{23a} независимо является F, Cl, Br, I, -CN, $-N_3$ или $-NO_2$;

каждый R^{23b} независимо является Y^{21} ;

каждый R^{23c} независимо является $-R^{2x}$, $-OR^{2x}$, $-N(R^{2x})(R^{2x})$, $-SR^{2x}$, $-S(O)R^{2x}$; $-S(O)_2R^{2x}$, $-S(O)(OR^{2x})$, $-S(O)_2(OR^{2x})$, $-OC(=Y^{21})R^{2x}$, $-OC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-OC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$; $-SC(=Y^{21})R^{2x}$; $-SC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-SC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})R^{2x}$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})OR^{2x}$ или $-N(R^{2x})C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

каждый R^{23d} независимо является $-C(=Y^{21})R^{2x}$; $-C(=Y^{21})OR^{2x}$ или $-C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

каждый R^{2x} независимо является H, (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, арилом, гетероарилом; или два R^{2x} ,

взятые вместе с азотом или кислородом, к которому они оба присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, где любой атом углерода указанного гетероциклического кольца может быть необязательно замещен -O-, -S- или -NR²¹-; и где один или более не концевых атомов углерода каждого указанного (C₁-C₈) алкила может быть необязательно замещен -O-, -S- или -NR²¹-;

каждый R²⁴ независимо является (C₁-C₈) алкилом, (C₂-C₈) алкенилом или (C₂-C₈) алкинилом;

каждый R²⁵ независимо является R²⁴, где каждый R²⁴ замещен 0-3 группами R²³;

каждый R^{25a} независимо является (C₁-C₈) алкиленом, (C₂-C₈) алкениленом или (C₂-C₈) алкиниленом, где любой из указанных (C₁-C₈) алкилена, (C₂-C₈) алкенилена или (C₂-C₈) алкинилена замещен 0-3 группами R²³;

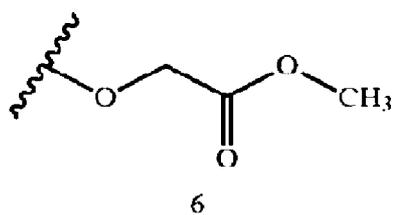
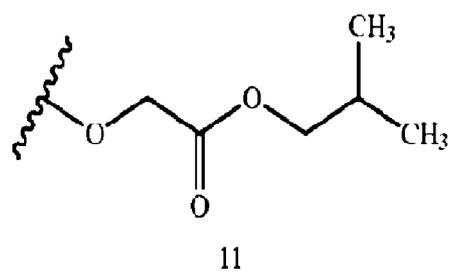
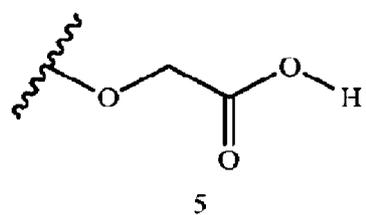
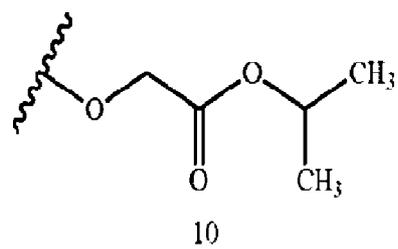
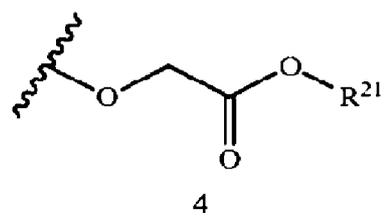
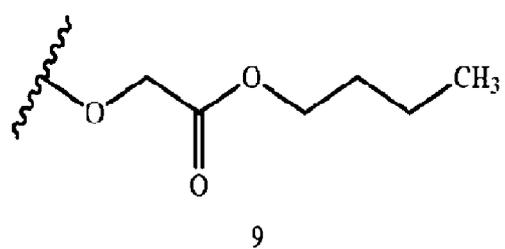
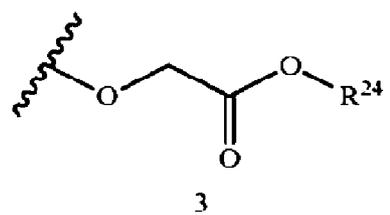
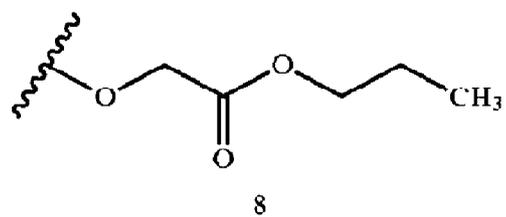
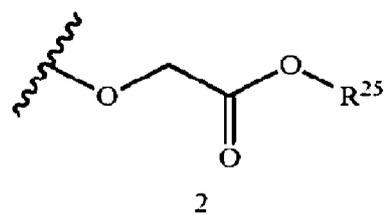
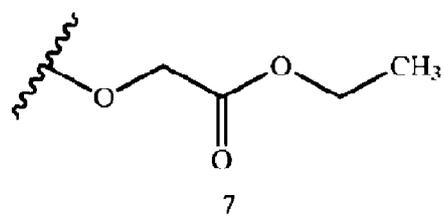
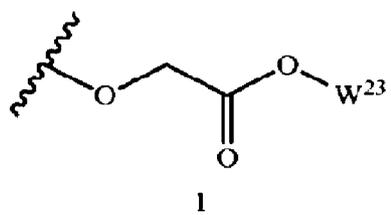
каждый W²³ независимо является W²⁴ или W²⁵;

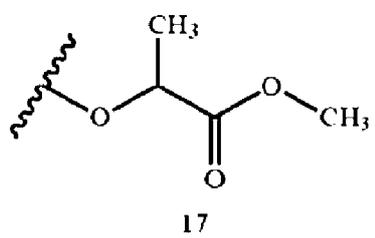
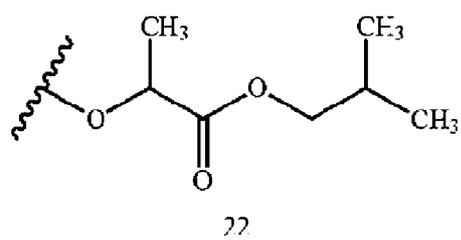
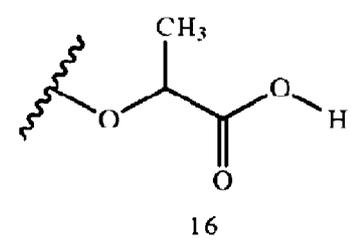
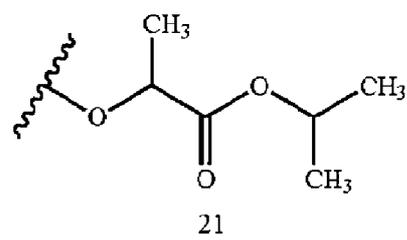
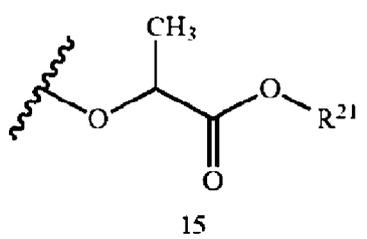
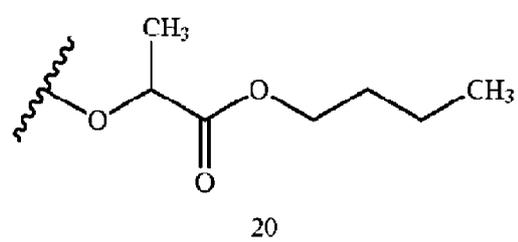
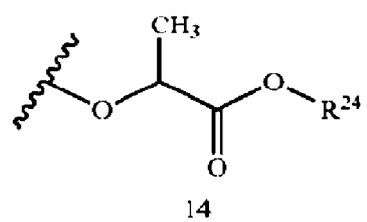
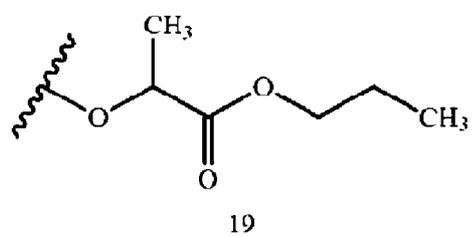
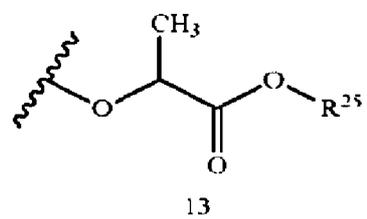
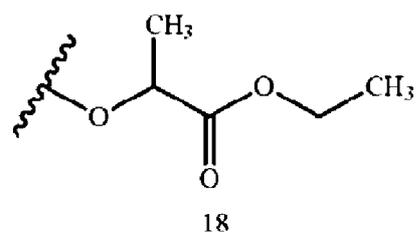
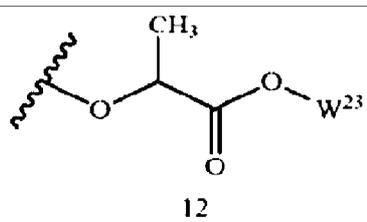
каждый W²⁴ независимо является R²⁵, -C(=Y²¹)R²⁵, -C(=Y²¹)W²⁵, -SO₂R²⁵ или -SO₂W²⁵;

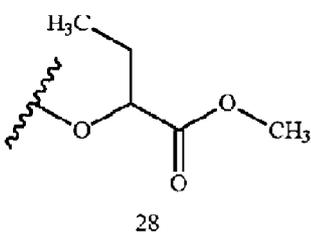
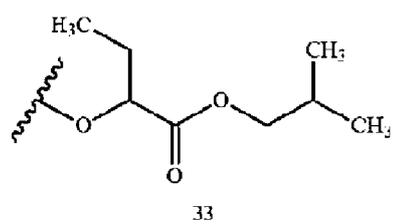
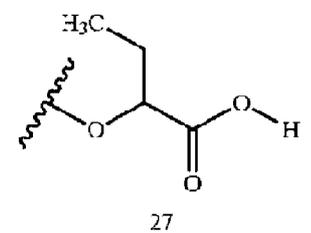
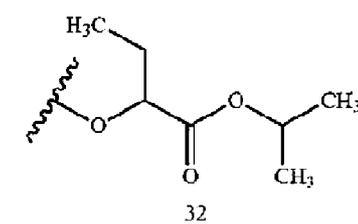
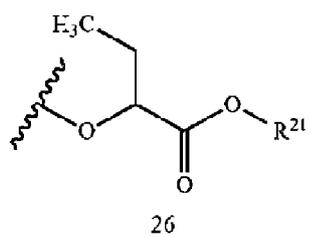
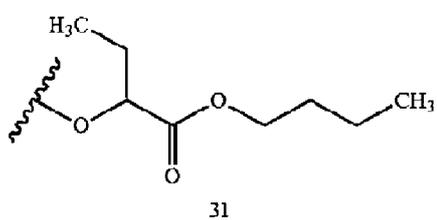
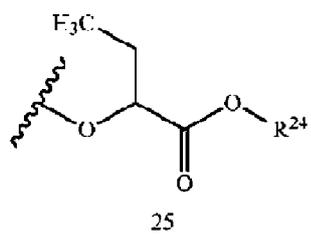
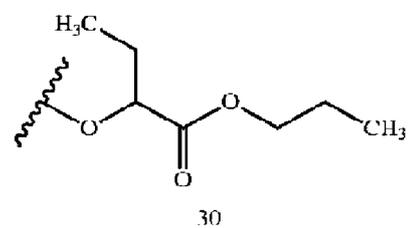
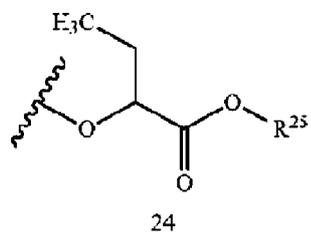
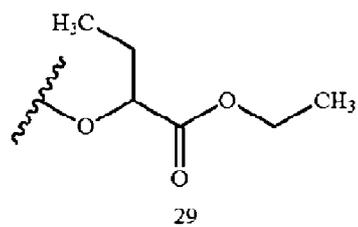
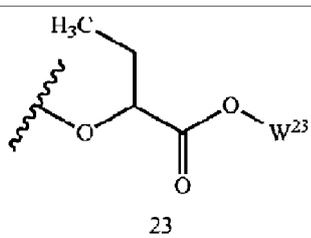
каждый W²⁵ независимо является карбоциклом или гетероциклом, где W²⁵ независимо замещен 0-3 группами R²²; и

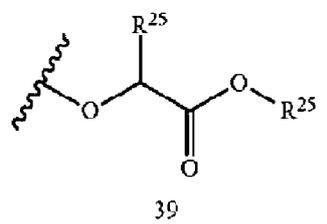
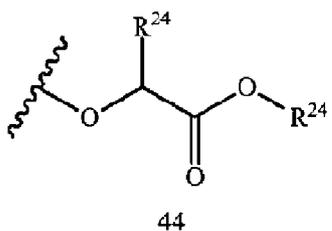
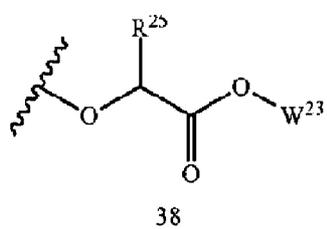
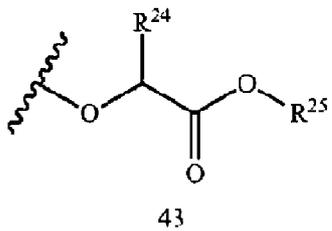
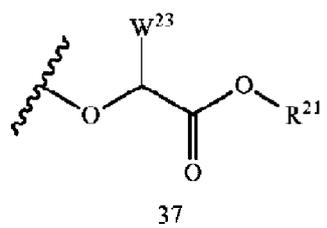
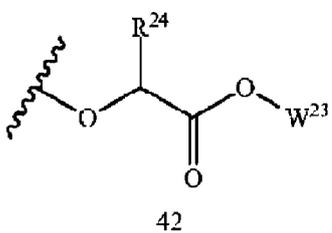
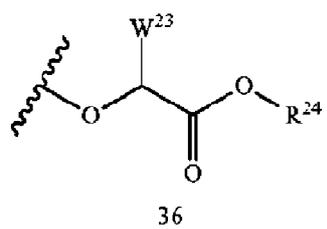
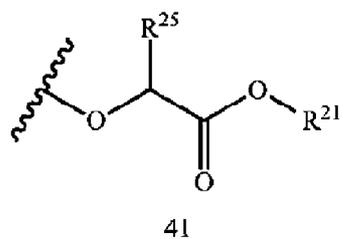
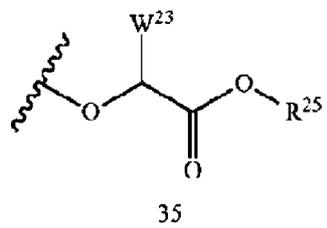
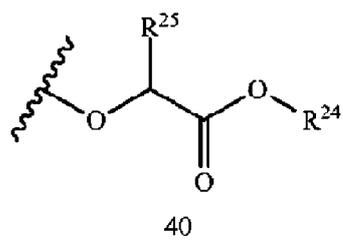
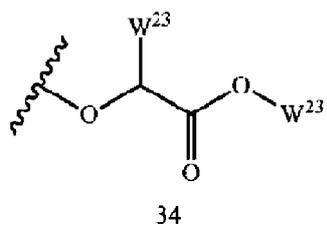
каждый Y²¹ независимо является O или S.

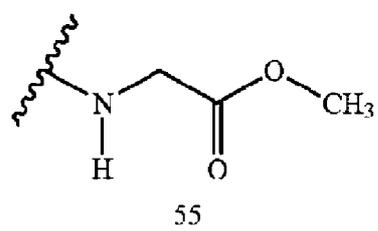
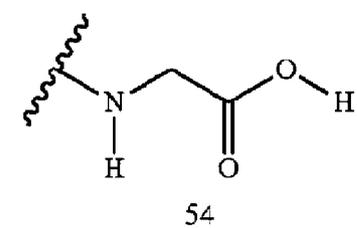
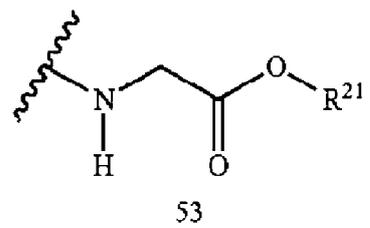
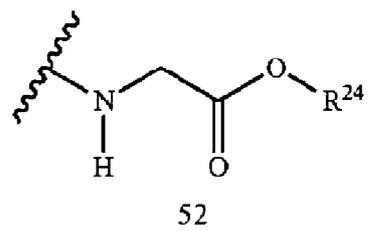
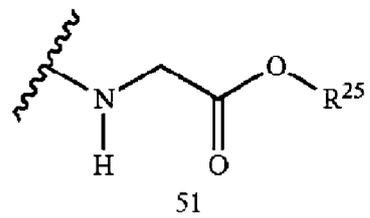
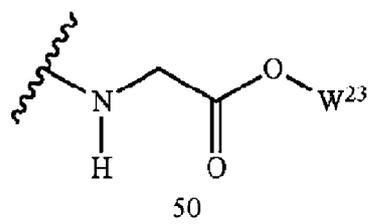
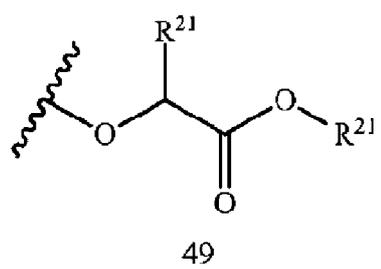
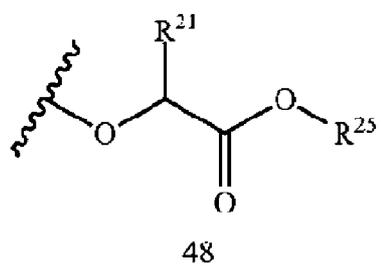
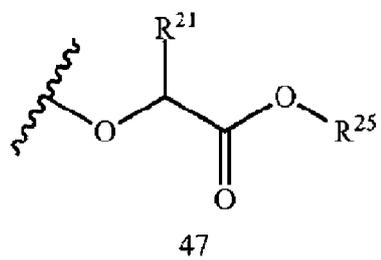
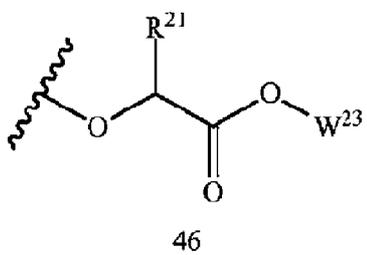
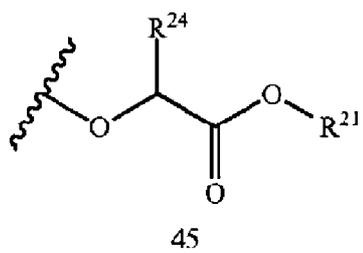
Таблица 1. заместители W¹ и W²

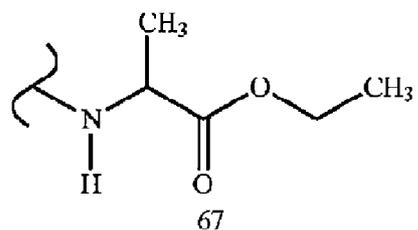
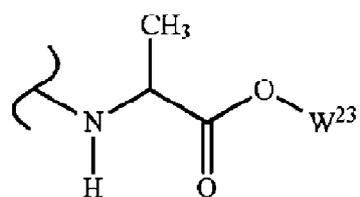
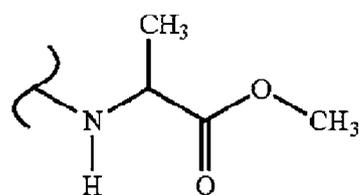
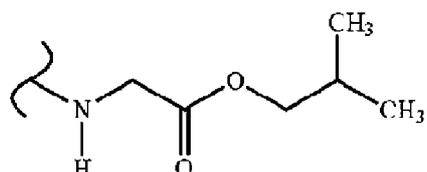
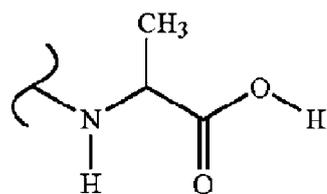
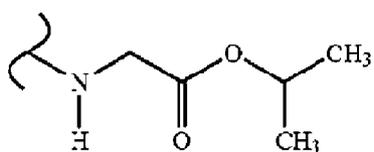
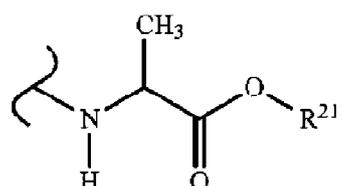
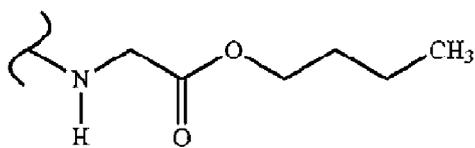
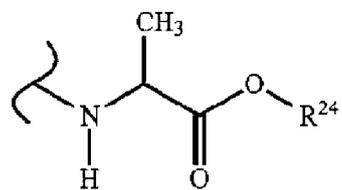
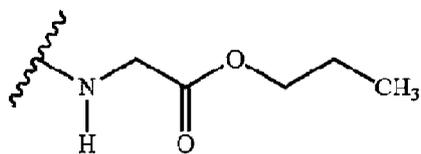
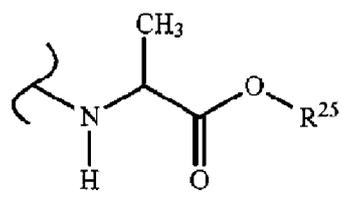
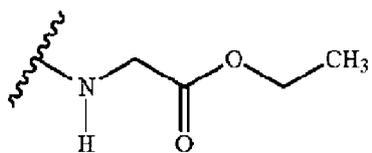


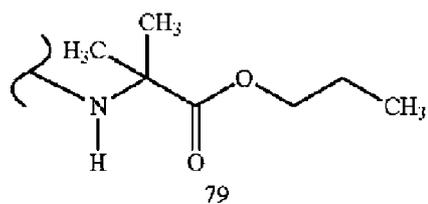
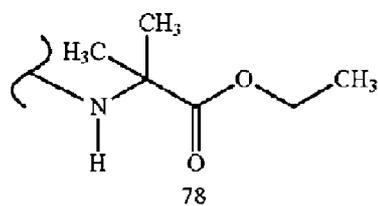
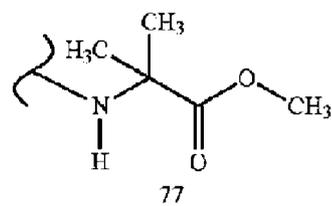
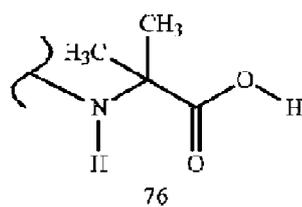
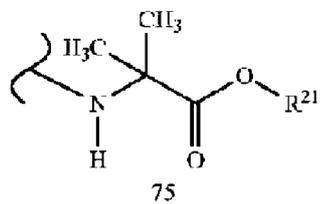
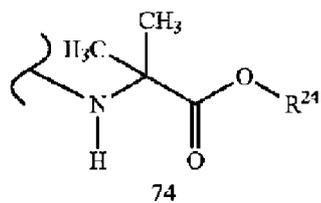
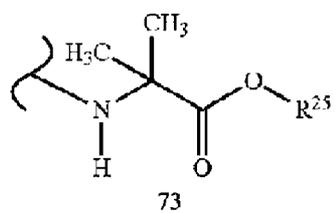
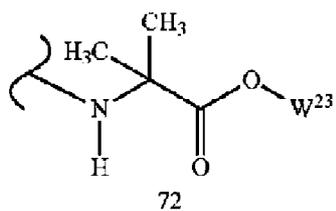
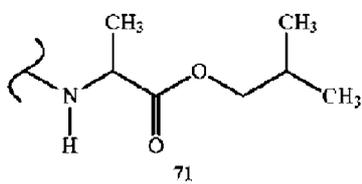
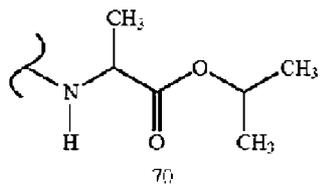
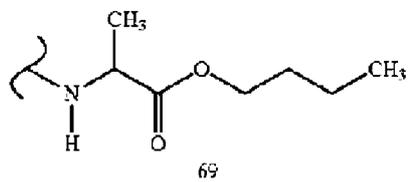
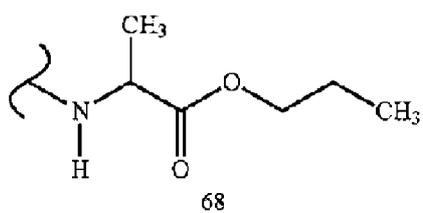


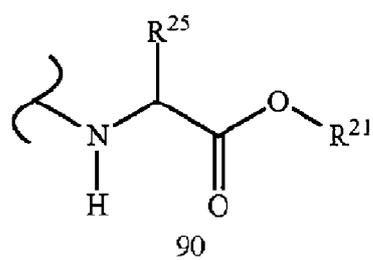
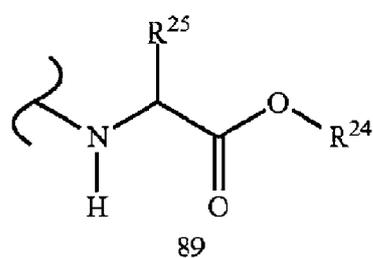
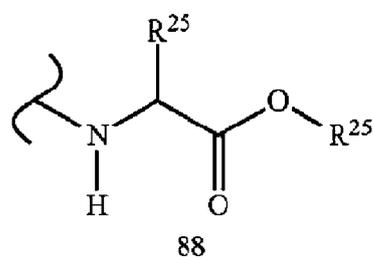
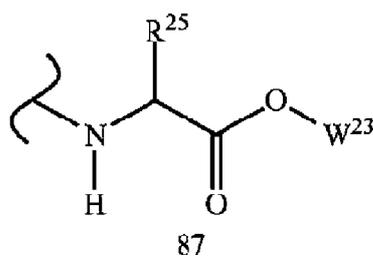
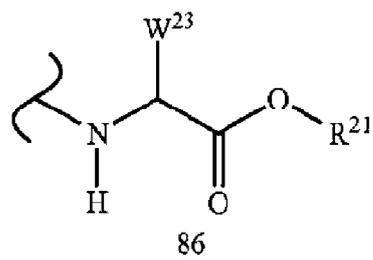
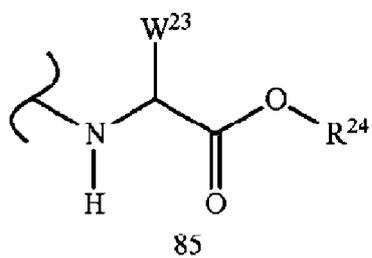
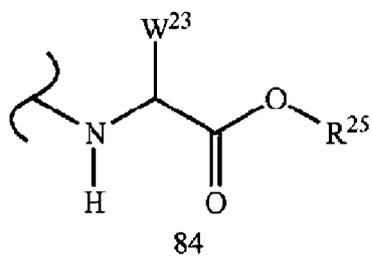
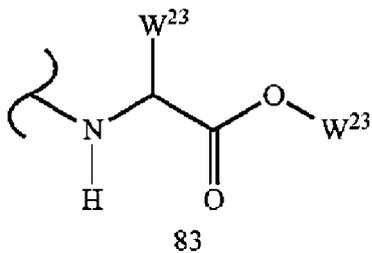
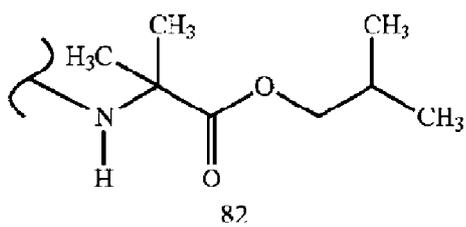
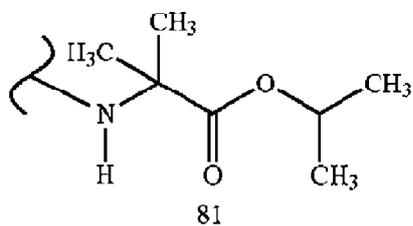
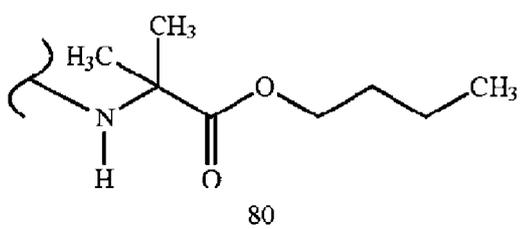


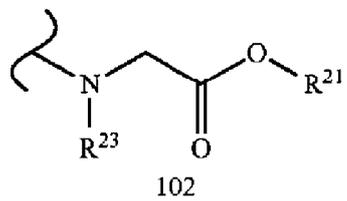
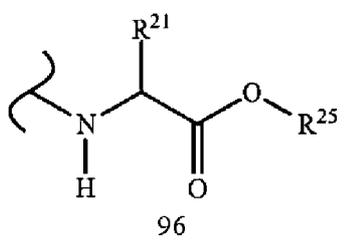
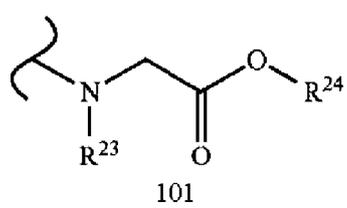
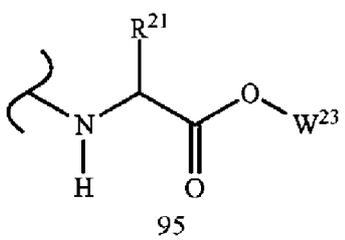
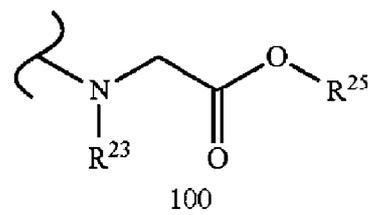
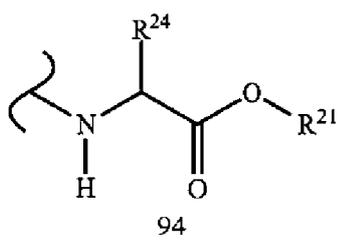
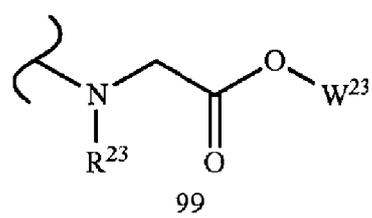
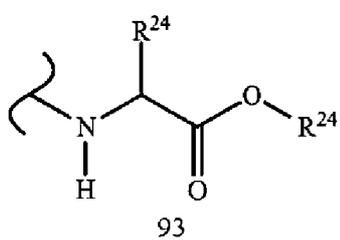
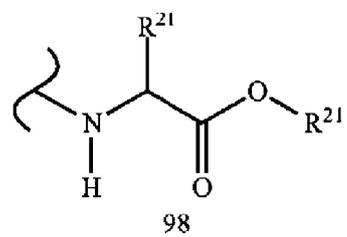
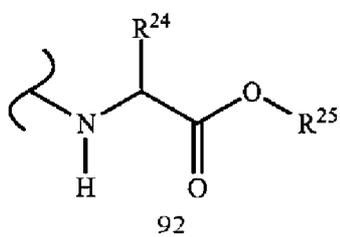
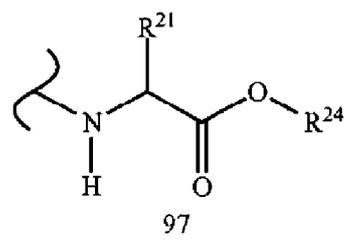
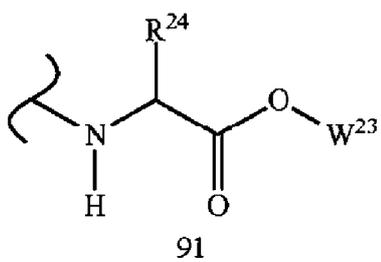


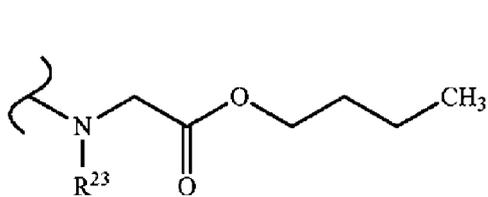




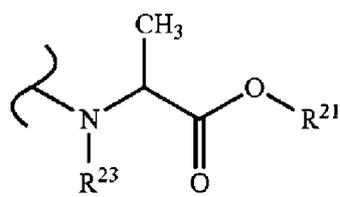




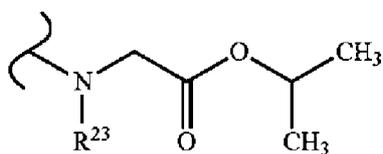




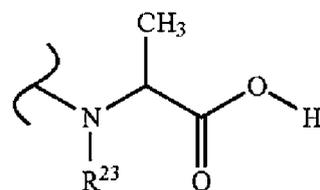
107



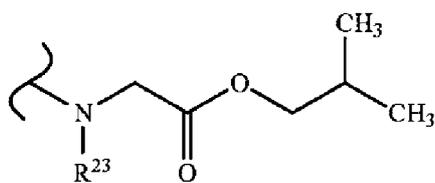
113



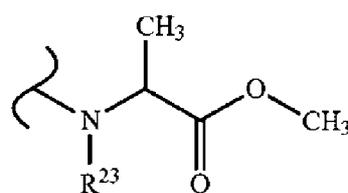
108



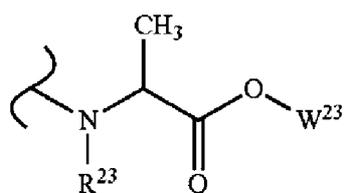
114



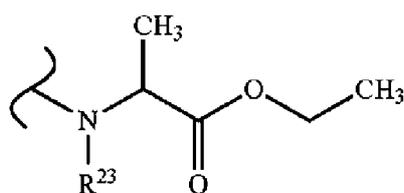
109



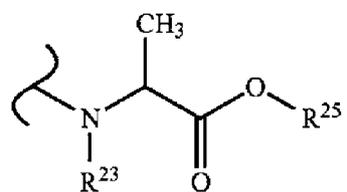
115



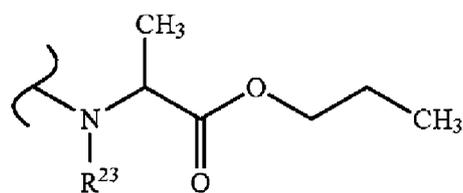
110



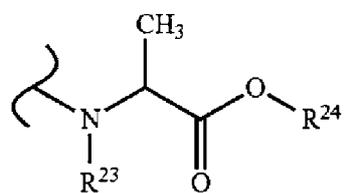
116



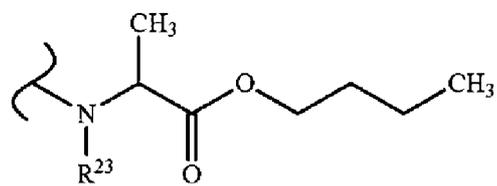
111



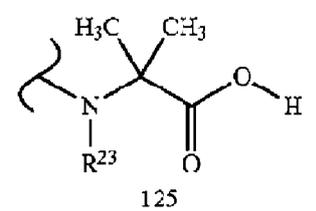
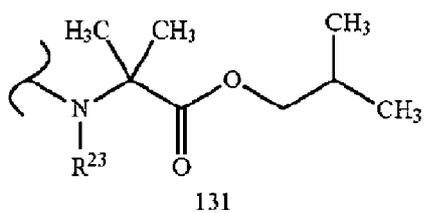
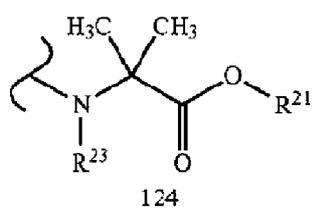
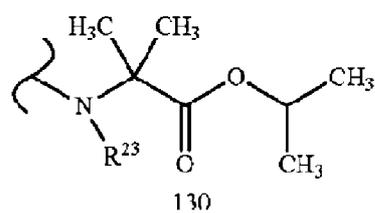
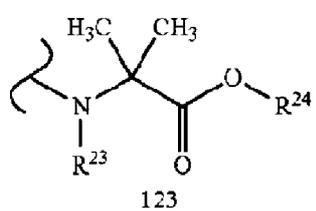
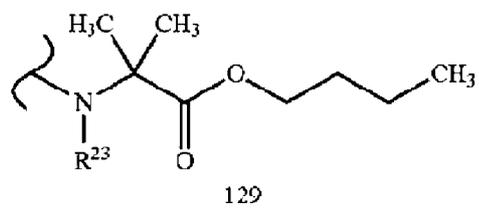
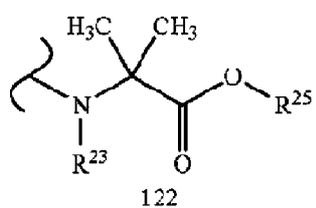
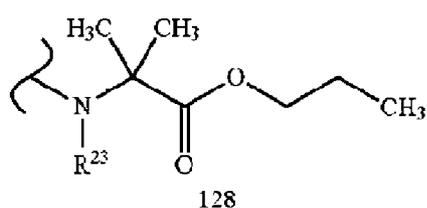
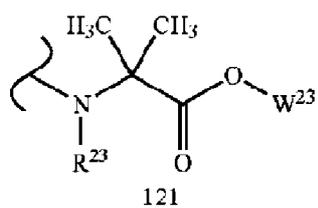
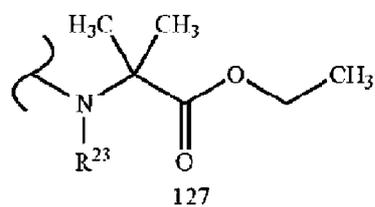
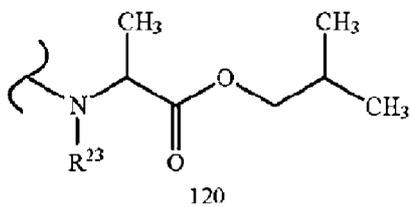
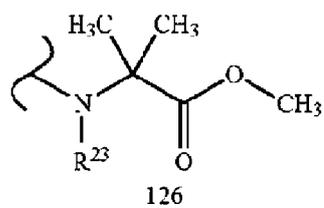
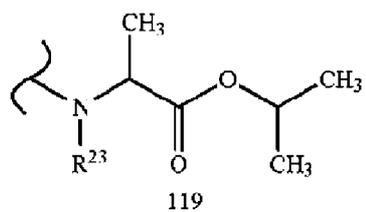
117

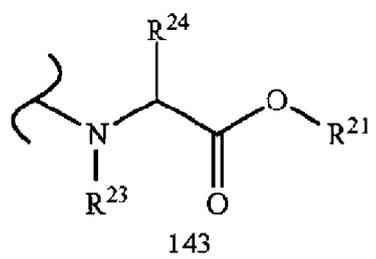
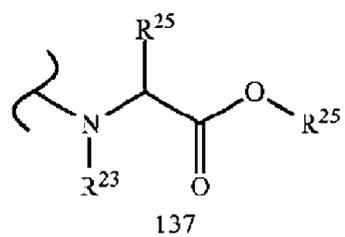
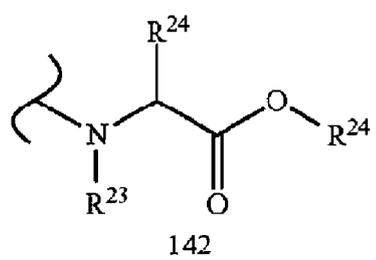
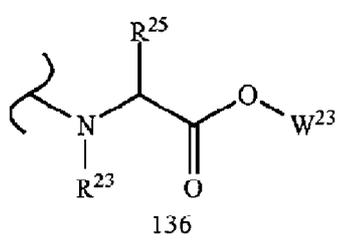
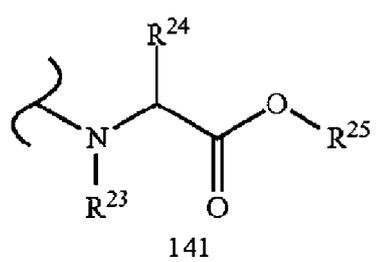
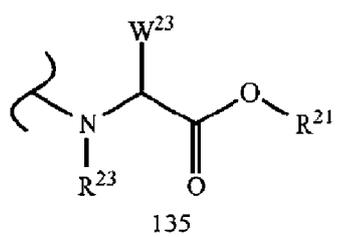
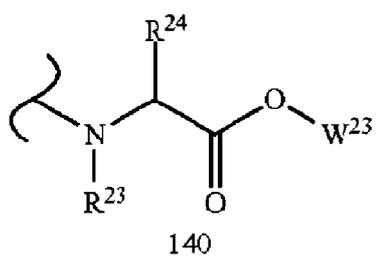
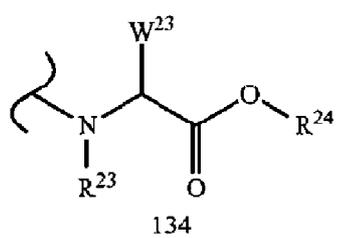
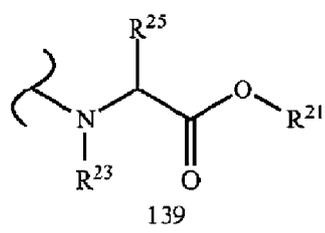
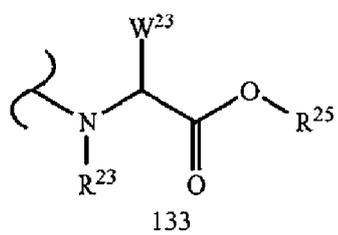
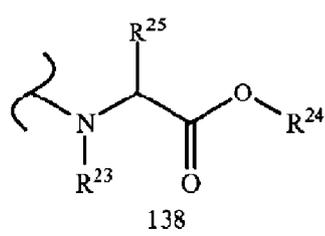
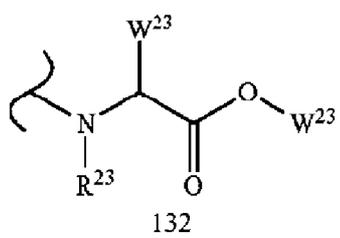


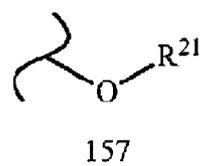
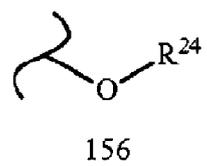
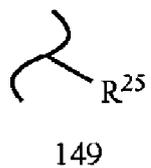
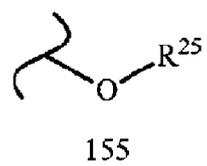
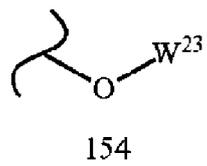
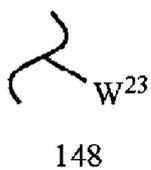
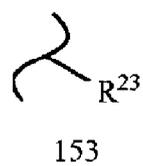
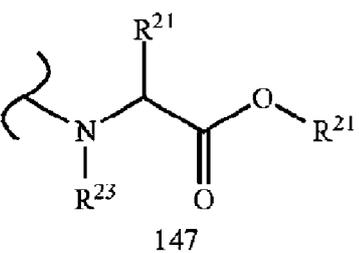
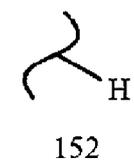
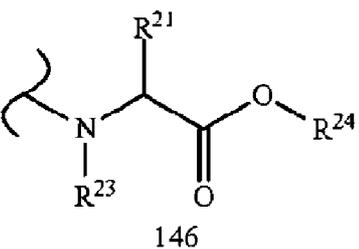
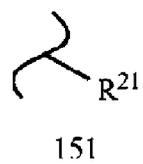
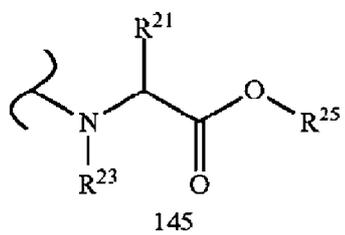
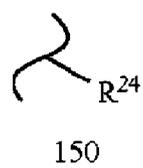
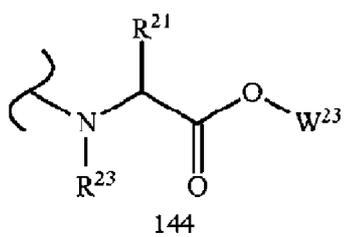
112

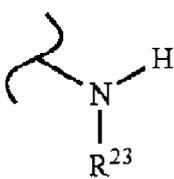
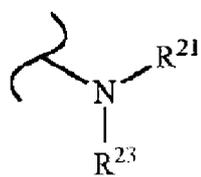
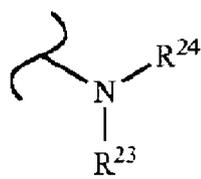
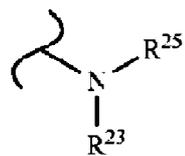
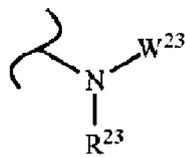
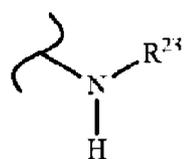
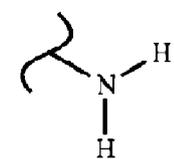
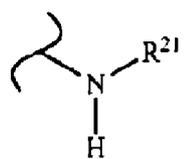
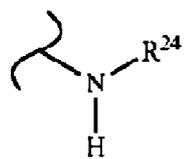
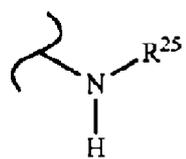
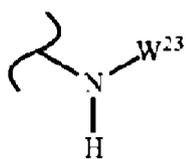
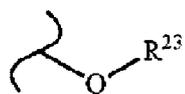
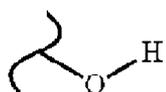


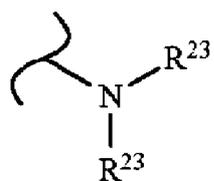
118



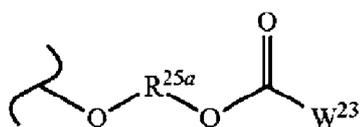




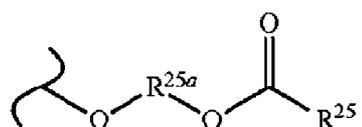




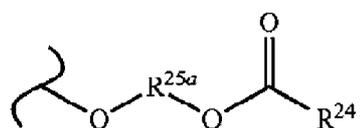
171



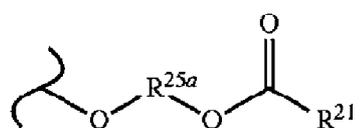
172



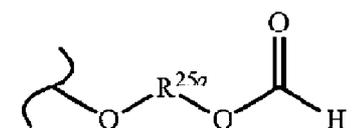
173



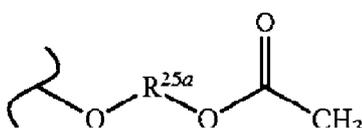
174



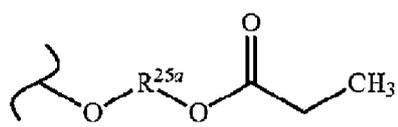
175



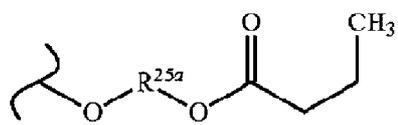
176



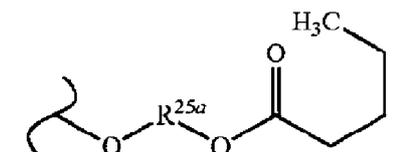
177



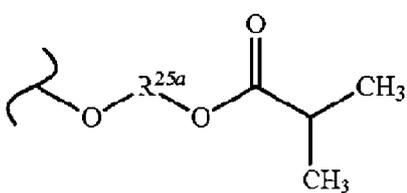
178



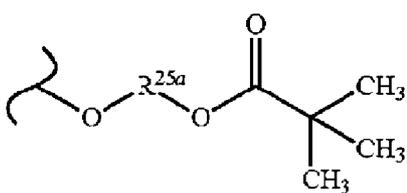
179



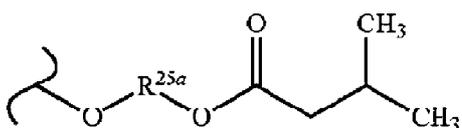
180



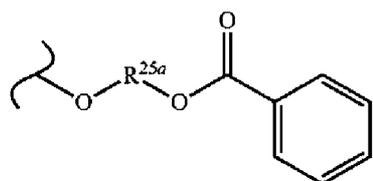
181



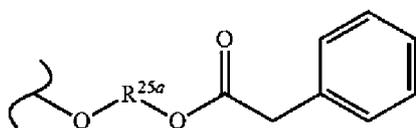
182



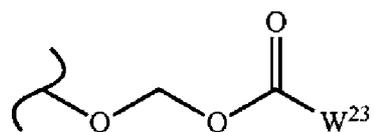
183



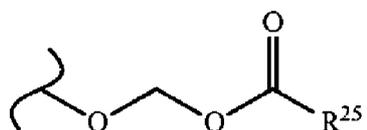
184



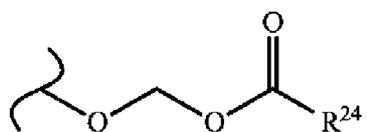
185



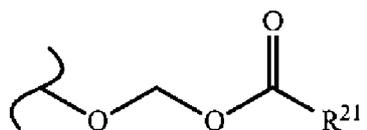
186



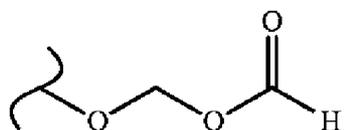
187



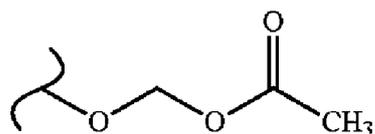
188



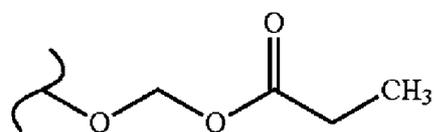
189



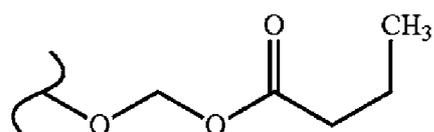
190



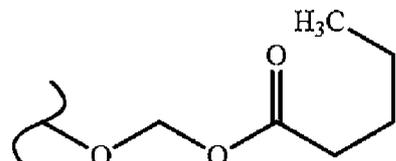
191



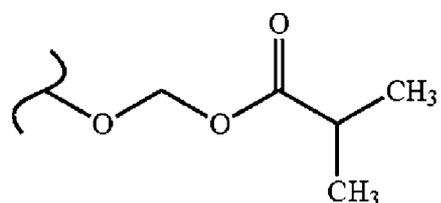
192



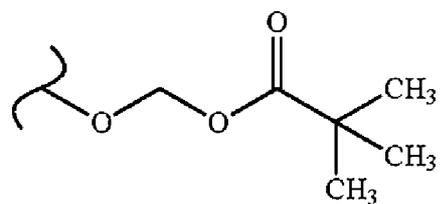
193



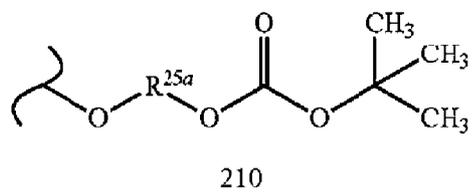
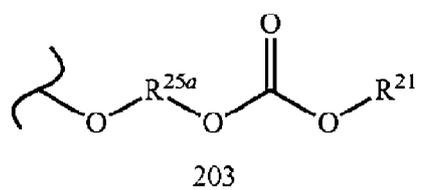
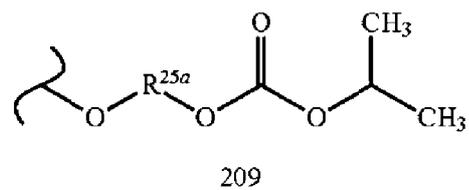
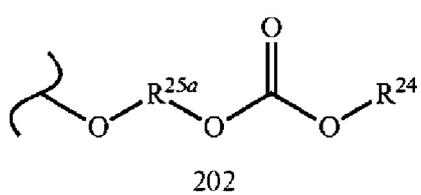
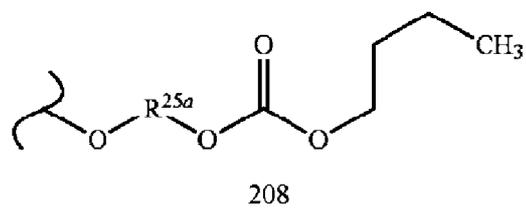
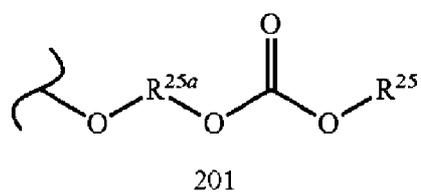
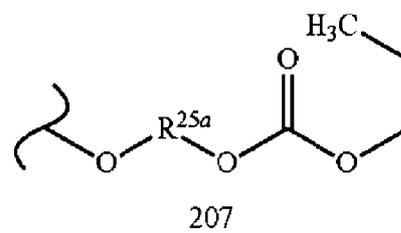
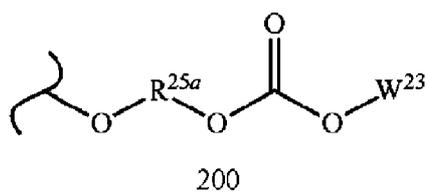
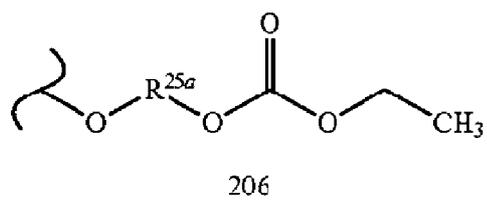
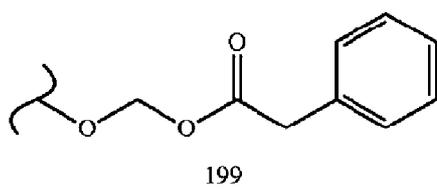
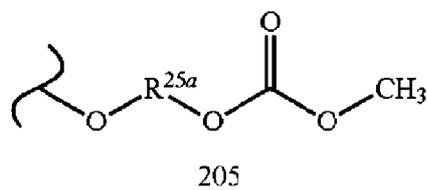
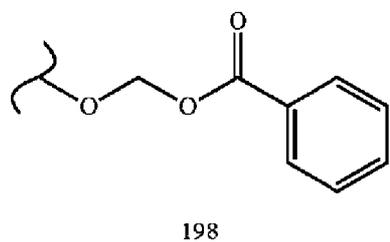
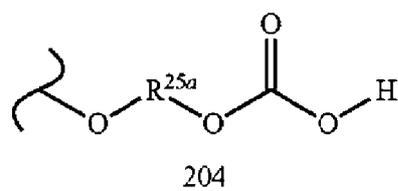
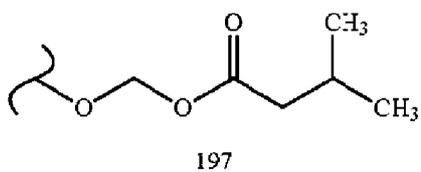
194

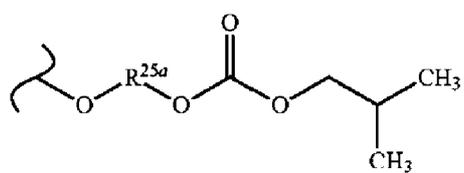


195

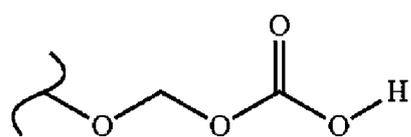


196

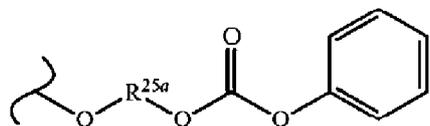




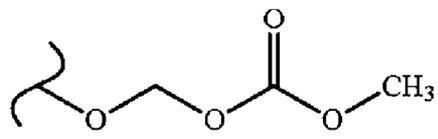
211



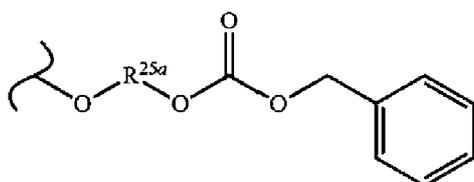
218



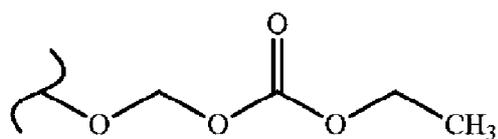
212



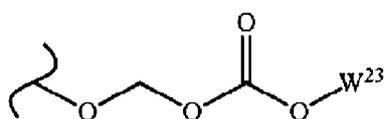
219



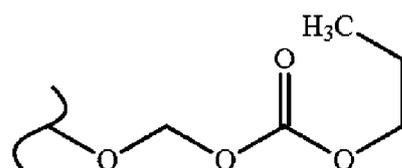
213



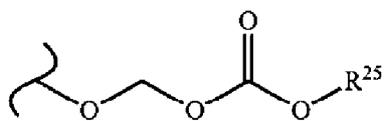
220



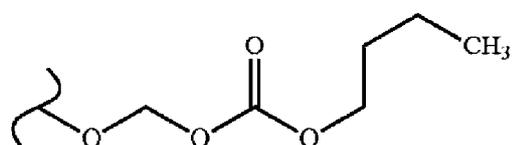
214



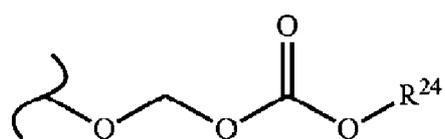
221



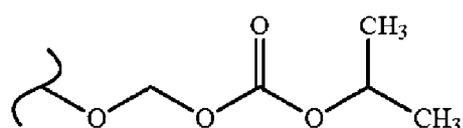
215



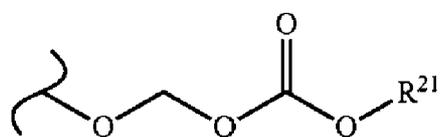
222



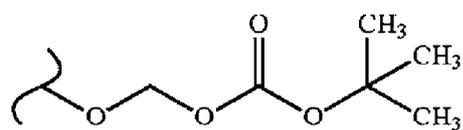
216



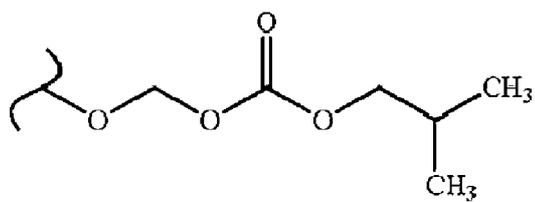
223



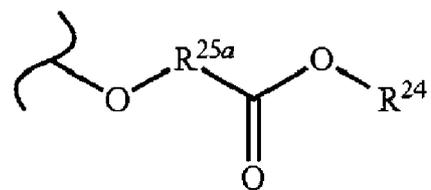
217



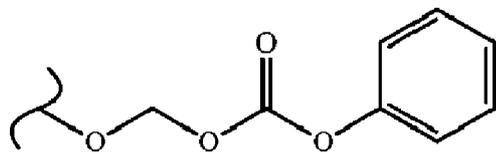
224



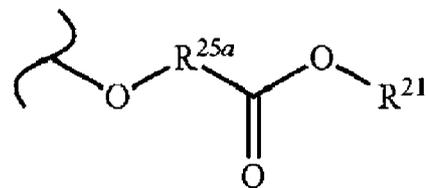
225



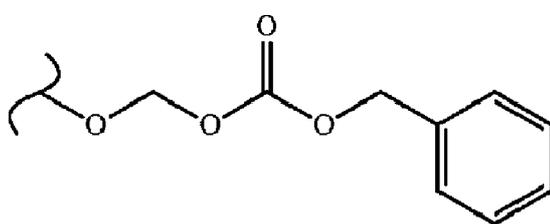
230



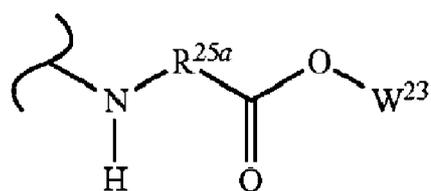
226



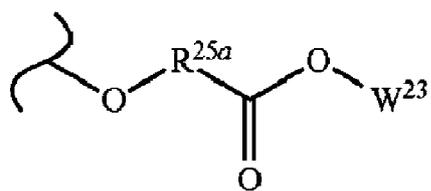
231



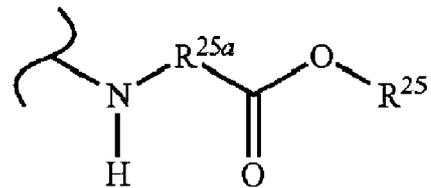
227



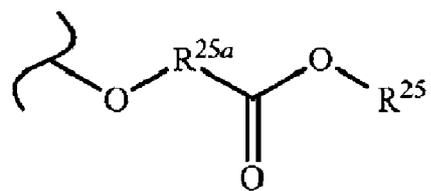
232



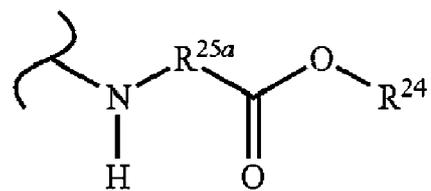
228



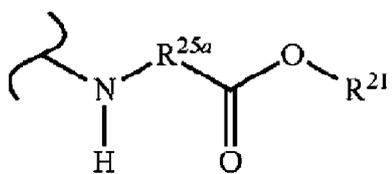
233



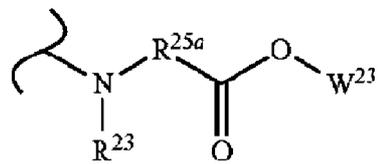
229



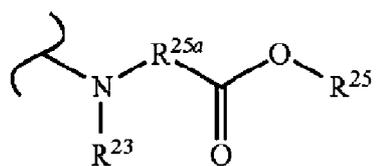
234



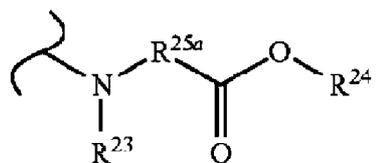
235



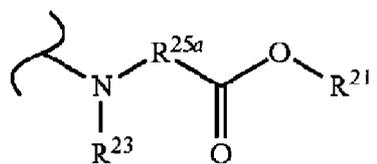
236



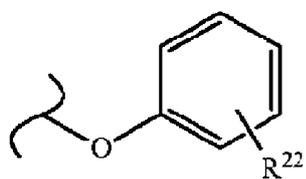
237



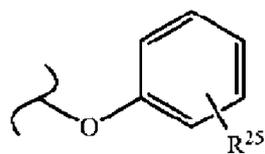
238



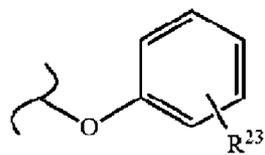
239



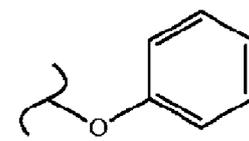
240



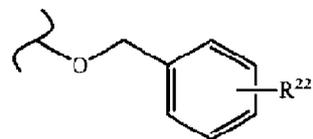
241



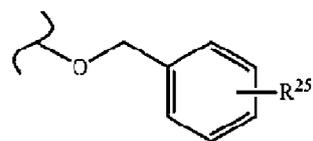
242



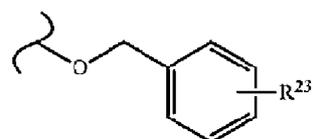
243



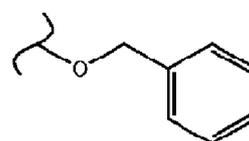
244



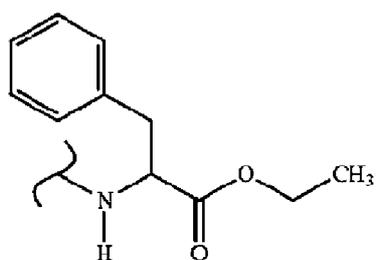
245



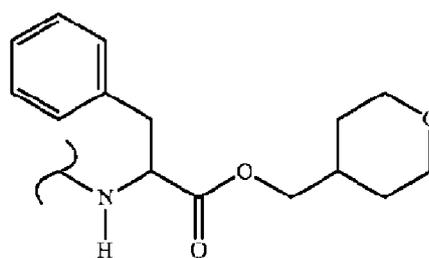
246



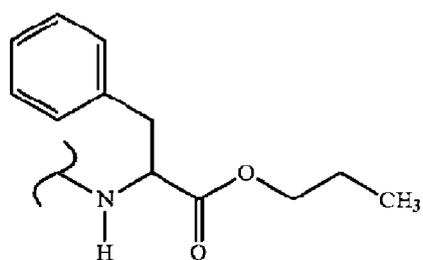
247



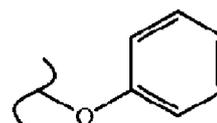
248



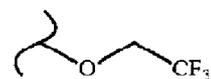
253



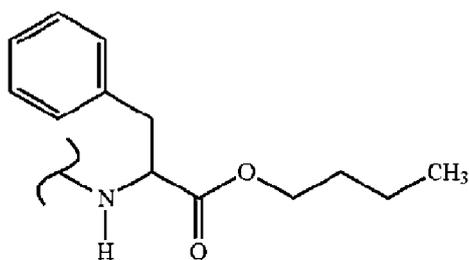
249



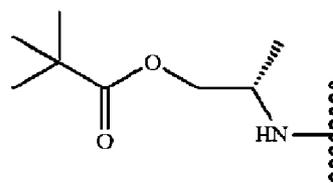
254



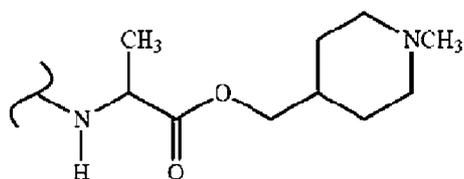
255



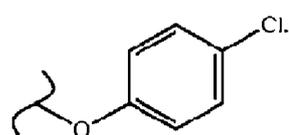
250



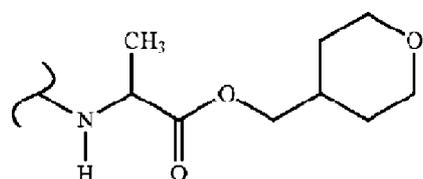
256



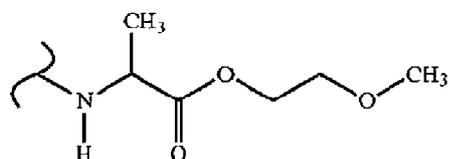
251



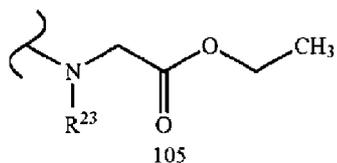
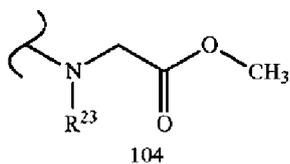
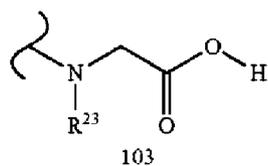
257



252

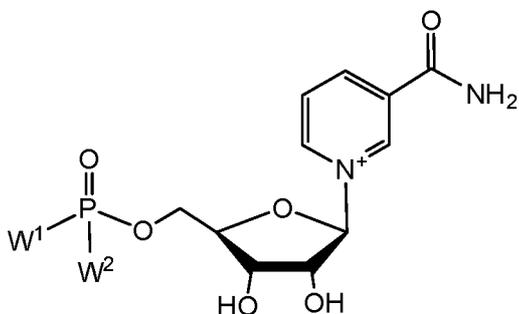


258



В определенных вариантах, представлены соединения формулы III, и их стереоизомеры, соли и кристаллические формы.

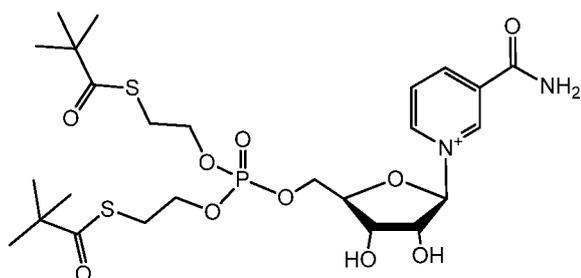
Представлены способы лечения заболевания или расстройства, связанного с биосинтезом НАД⁺, включающие введение соединения или его стереоизомера, соли, гидрата, сольвата или кристаллической формы, пациенту, нуждающемуся в таковом; где соединение представлено формулой III:



III

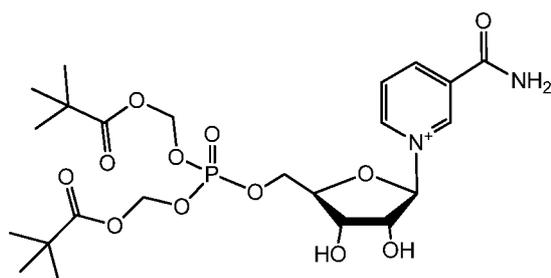
где W¹ и W² независимо выбирают из заместителей в таблице 2.

Представлены способы лечения, включающие введение соединения или его стереоизомера, соли, гидрата, сольвата или кристаллической формы, где соединением является



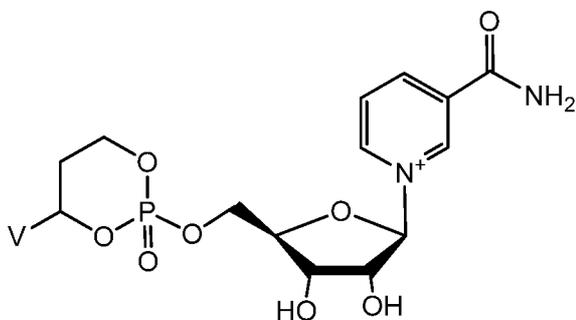
3

или



23

Представлены соединения и их стереоизомеры, соли, гидраты, сольваты или кристаллические формы, где соединение имеет структуру, представленную формулой I:

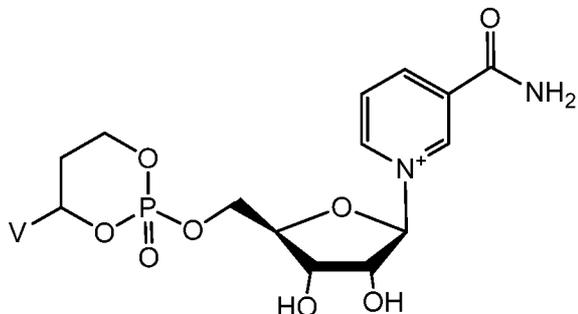


I

где V выбирают из водорода, фенила и моноциклического гетероарила, где (i) каждый такой моноциклический гетероарил содержит пять или шесть атомов в кольце, из которых 1 или 2 атома в кольце являются гетероатомами, выбранными из N, S, и O, и оставшиеся атомы кольца являются углеродом, и (ii) каждый указанный фенил или моноциклический гетероарил не замещен или замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, трифторметила, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси и циано.

В определенных вариантах, представлены соединения формулы I, и их стереоизомеры, соли или кристаллические формы.

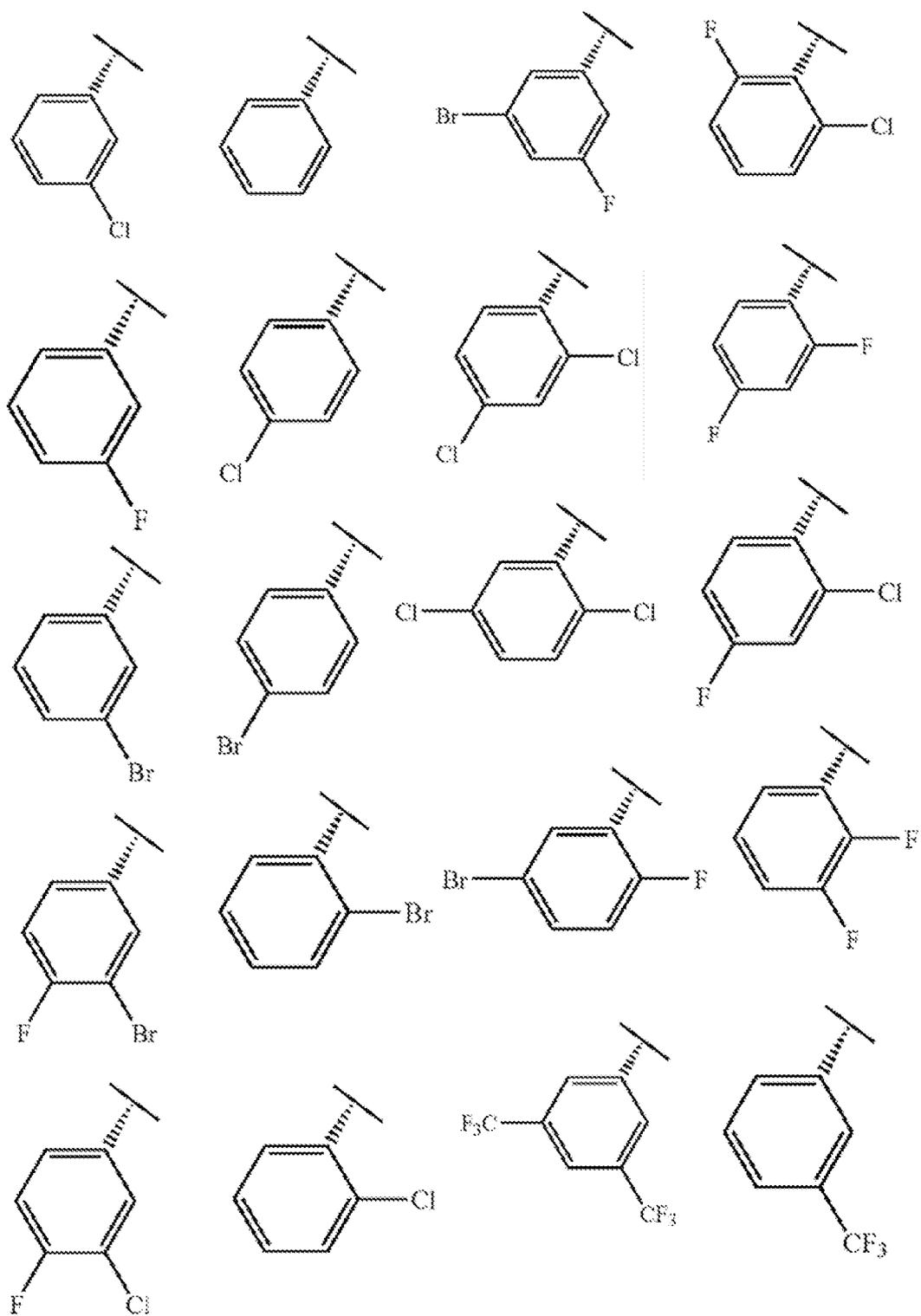
Представлены соединения, и их стереоизомеры, соли, гидраты, сольваты или кристаллические формы, где соединение имеет структуру, представленную формулой I:

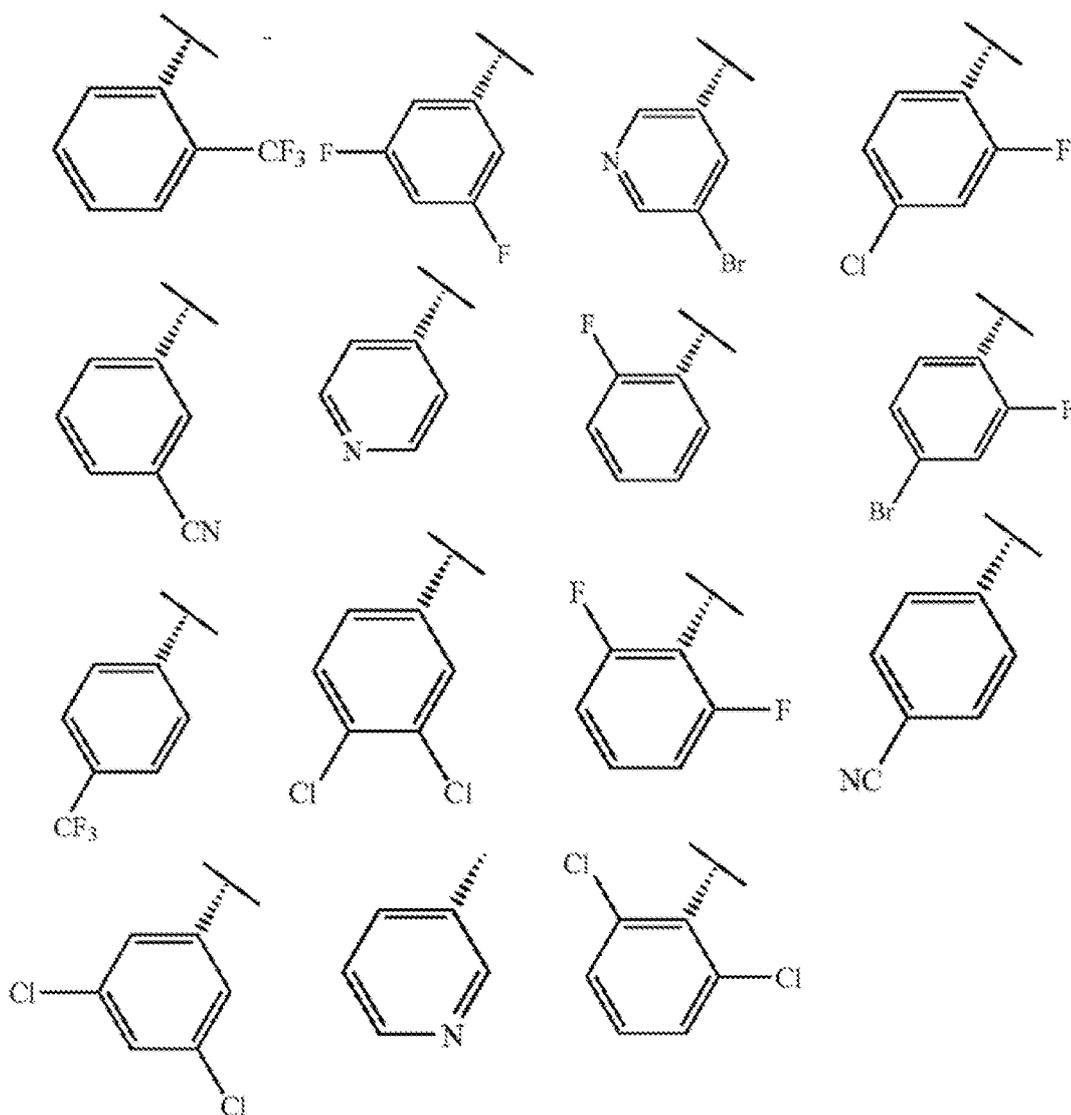


I

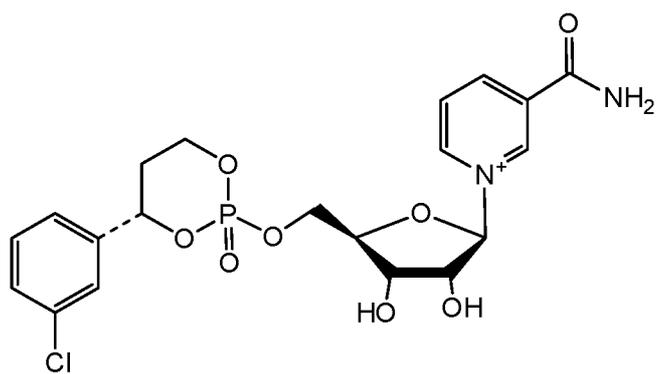
где V выбирают из заместителей в таблице 2. Синтез и общее описание типовых заместителей можно найти, например, в патенте США 8,063,025, включенном сюда в качестве ссылки полностью.

Таблица 2. Заместители V



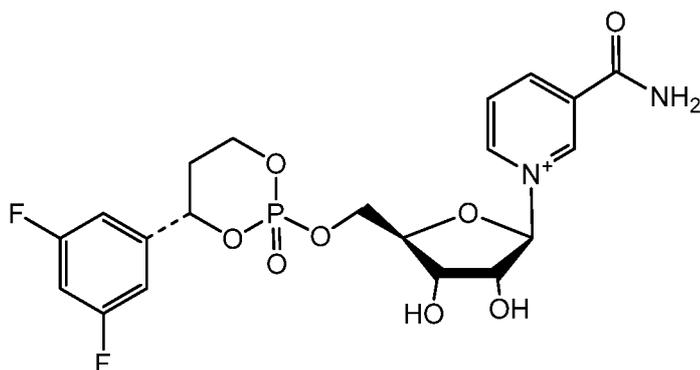


В других вариантах, соединение выбирают из:



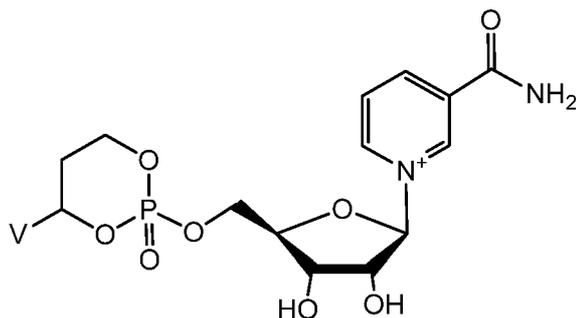
1

и



2

Представлены композиции для лечения и/или профилактики любых описанных здесь заболеваний, где указанные композиции содержат фармацевтически приемлемую среду, выбранную из наполнителя, носителя, разбавителя и эквивалентной среды, и соединение или его стереоизомер, соль, гидрат, сольват или кристаллическую форму, где соединение имеет структуру, представленную формулой I:

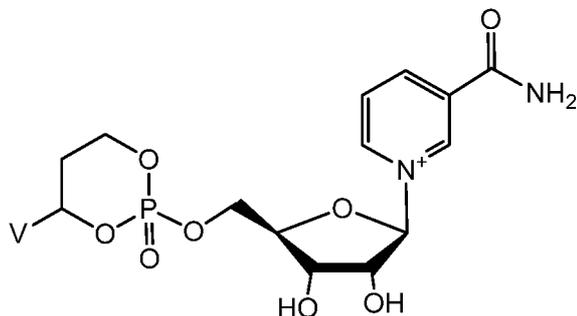


I

где V выбирают из водорода, фенила и моноциклического гетероарила, где (i) каждый указанный моноциклический гетероарил содержит пять или шесть атомов в кольце, из которых 1 или 2 атома в кольце являются гетероатомами, выбранными из N, S, и O, и оставшиеся атомы кольца являются углеродом, и (ii) каждый указанный фенил или моноциклический гетероарил не замещен или замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, трифторметила, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси и циано.

Представлены композиции для лечения и/или профилактики любых описанных здесь заболеваний, где указанные композиции содержат фармацевтически приемлемую среду, выбранную из наполнителя, носителя, разбавителя и эквивалентной среды, и

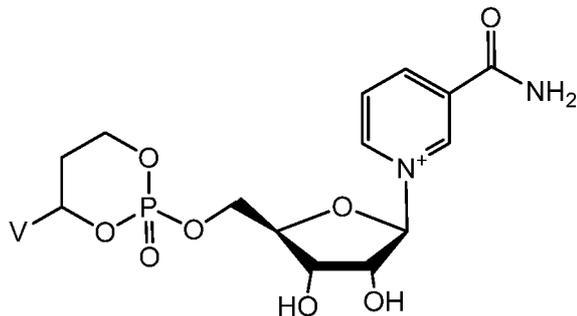
соединение или его стереоизомер, соль, гидрат, сольват или кристаллическую форму, где соединение имеет структуру, представленную формулой I:



I

где V выбирают из заместителей в таблице 2.

Представлены способы лечения заболевания или расстройства, связанного с биосинтезом НАД⁺, включающие введение соединения или его стереоизомера, соли, гидрата, сольвата или кристаллической формы, пациенту, нуждающемуся в таковом; где соединение имеет структуру, представленную формулой I:

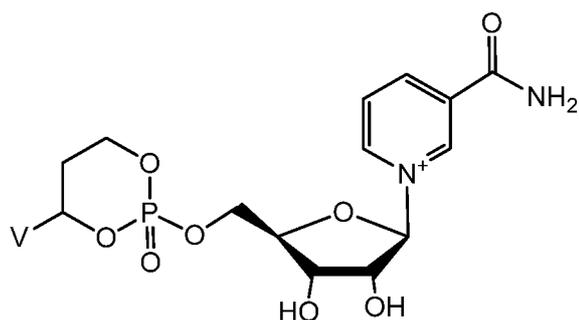


I

где V выбирают из водорода, фенила и моноциклического гетероарила, где (i) каждый указанный моноциклический гетероарил содержит пять или шесть атомов в кольце, из которых 1 или 2 атома в кольце являются гетероатомами, выбранными из N, S, и O, и оставшиеся атомы кольца являются углеродом, и (ii) каждый указанный фенил или моноциклический гетероарил не замещен или замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, трифторметила, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси и циано.

Представлены способы лечения пациента, нуждающегося в таковом, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера, соли, гидрата,

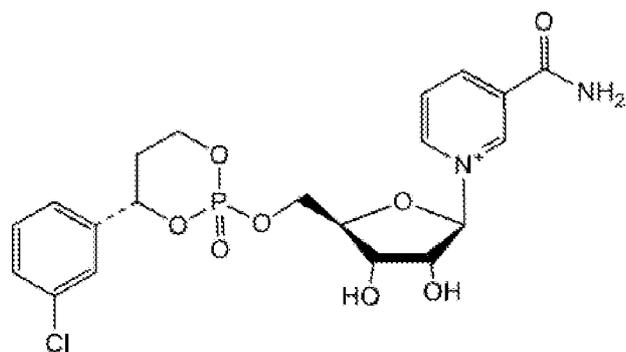
сольвата или кристаллической формы, пациенту; где соединение имеет структуру, представленную формулой I:



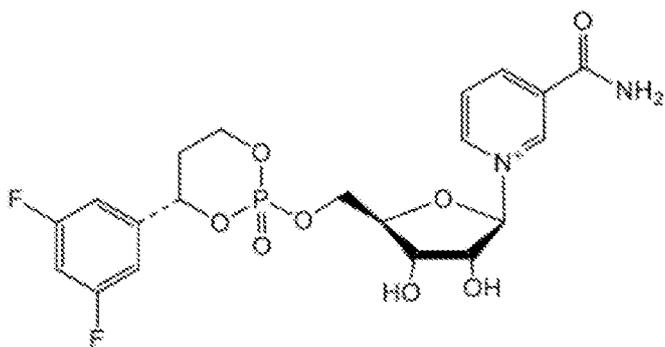
I

где V выбирают из заместителей в таблице 2.

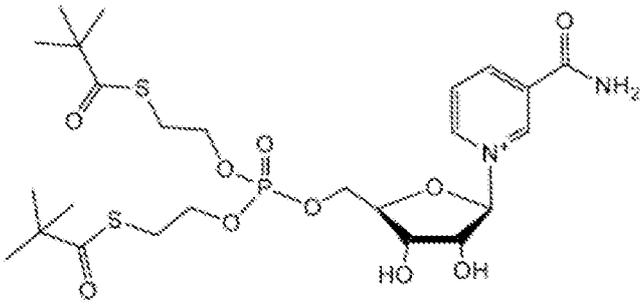
Представлено соединение, его стереоизомер, соль, гидрат, сольват или кристаллическая форма, где соединение выбирают из



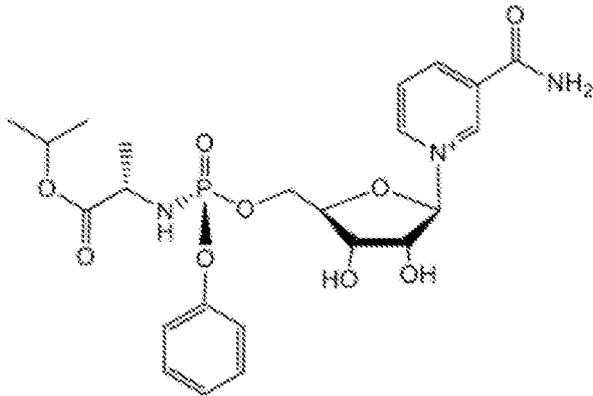
1



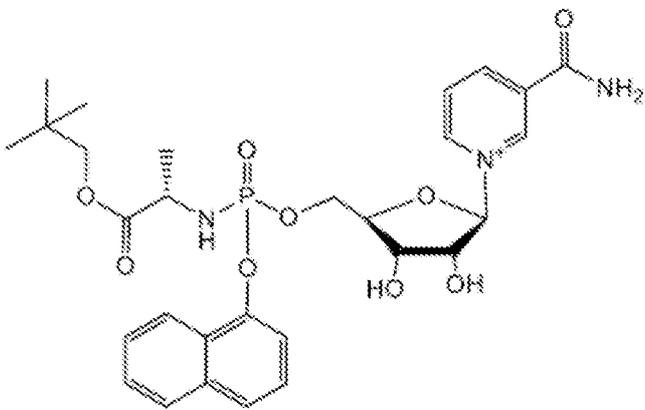
2



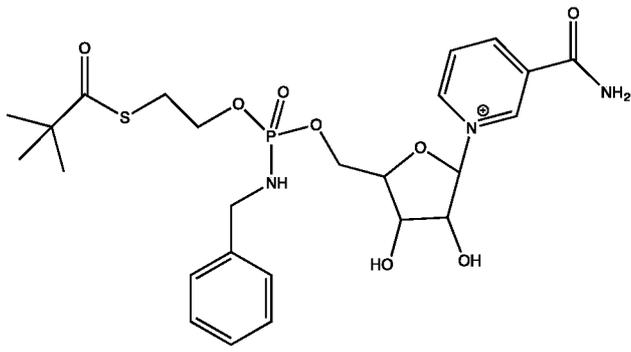
3



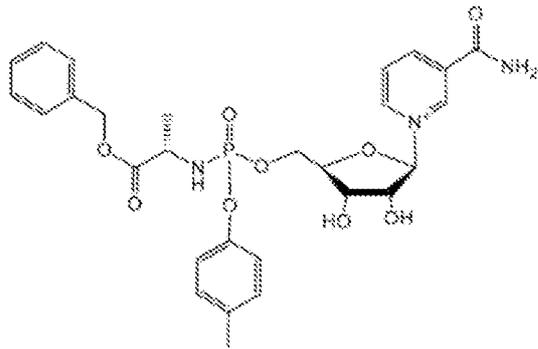
4



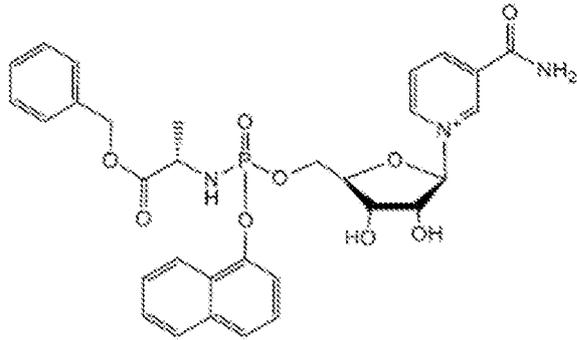
5



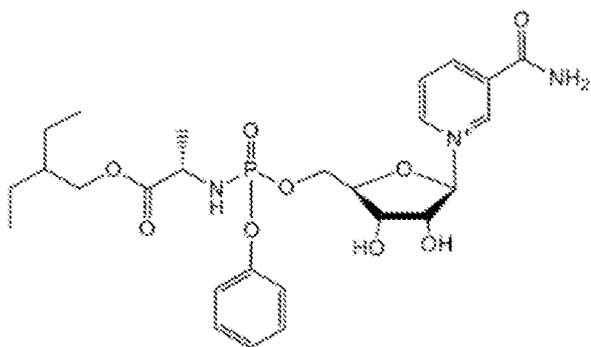
6



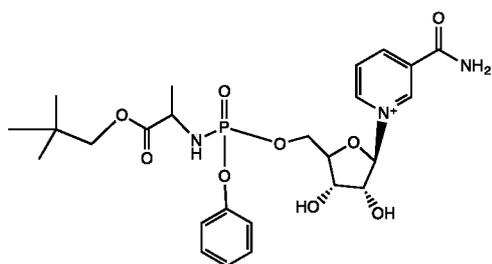
7



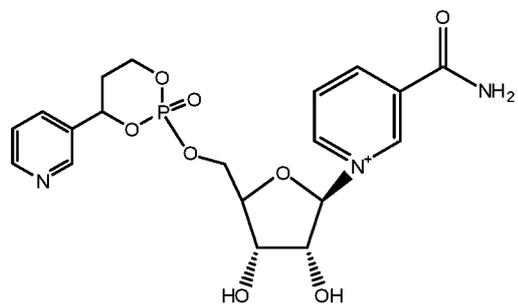
8



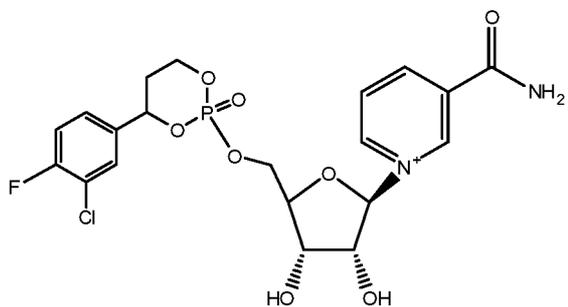
9



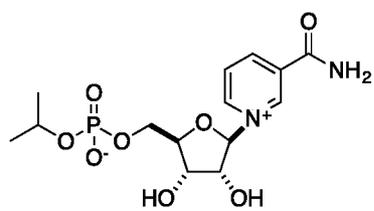
10



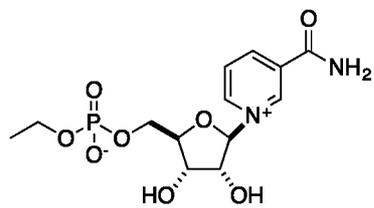
11



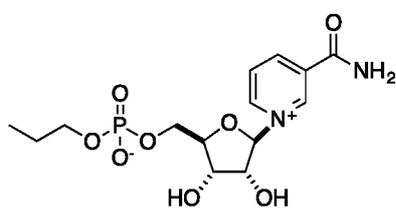
12



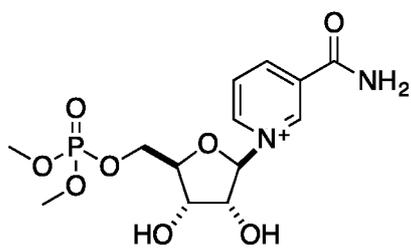
13



14

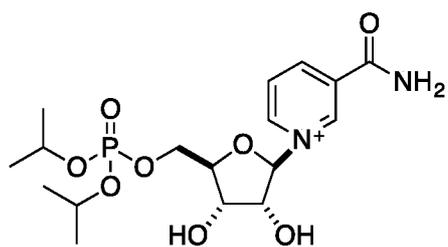


15

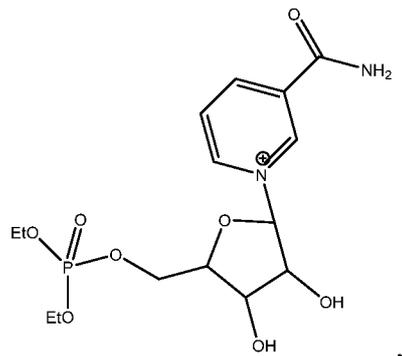


17

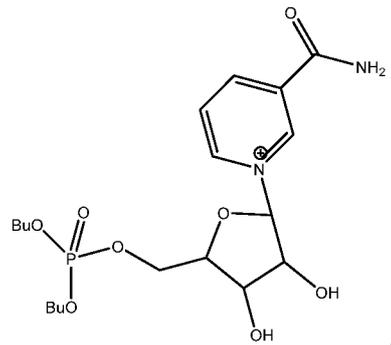
17



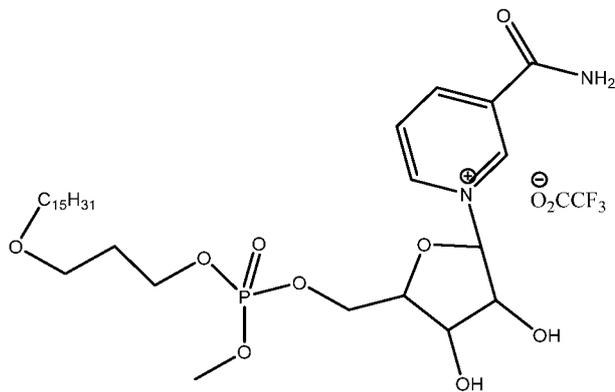
18



19

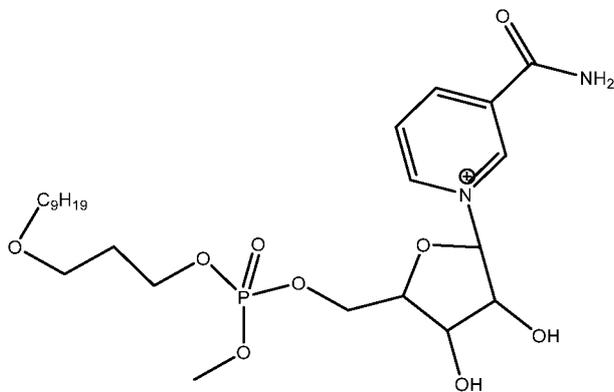


20



21

и



22

Представлено соединение или его стереоизомер, соль, гидрат, сольват или кристаллическая форма, где соединение выбирают из

соединений 1, 2, 11 и 12. Также представлено соединение или его стереоизомер, соль, гидрат, сольват или кристаллическая форма, где соединение выбирают из соединений 3, 17, 18, 19, 20, 21 и 22. Также представлено соединение или его стереоизомер, соль, гидрат, сольват или кристаллическая форма, где соединение выбирают из соединений 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10. Также представлено соединение или его стереоизомер, соль, гидрат, сольват или кристаллическая форма, где соединение выбирают из соединений 13, 14 и 15.

В некоторых вариантах, описанные соединения имеют форму положительно заряженного катиона пиридиния, который может образовывать соль с любым подходящим анионом. Анион может меняться при выделении соединения или переносе его в среду с другими видами анионов. Например, описанное соединение может быть в форме соли пиридиния, которая является фармацевтически приемлемой солью, как описано здесь. В определенных вариантах, соединение пиридиния выделяют в виде соли с анионом, выбранным из ацетата, трифлата, галогенида, трифторацетата или формиата. В других вариантах, если описанное соединение контактирует со средой, например, водной средой, анион может быть выбран из, например, OH^- , H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} , HSO_4^- , SO_4^{2-} , NO_3^- , HCO_3^- и CO_3^{2-} .

Схемы синтеза для получения соединений формулы I, формулы II и формулы III могут быть найдены, например, в представленных ниже ссылках, включенных сюда полностью. Никотинамидрибозид и промежуточные соединения никотинамидрибозида с защищенными функциональными группами и признанными уходящими группами, которые могут применяться в синтезе соединений в соответствии с данным изобретением, описаны в, например, Milburn et al. (US2006/0229265), а также Sauve et al (US 8,106,184). Схемы синтеза и характеристика промежуточных соединений, необходимых для соединений формулы I, могут быть найдены, например, в Heckler et al. (патент США 8,063,025); Heckler et al. (заявка США 12/745,419); Butler et al. (патент США 8,318,682); Cho et al. (патент США 8,415,308); Ross et al (заявка США 13/732,725); и Ross et al (заявка США 13/076,842). Защитные группы и/или уходящие группы, применяемые для синтеза соединений в

соответствии с данным изобретением, могут быть найдены, например, в Ross et al. (заявка США 13/076,842).

Определения

Если не указано иначе, все технические и научные термины, применяемые здесь, имеют значения, широко понимаемые специалистами в области данного описания. Следующие ссылки предоставляют специалисту общее определение многих терминов, применяемых в данном описании: Singleton et al., Dictionary of Microbiology и Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science и Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); и Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). В данном описании следующие термины имеют значения, описанные для них ниже, если не указано иначе.

В данном описании "содержит", "содержащий", "состоящий" и "имеющий" и подобные могут иметь значения, описанное в патентном законодательстве США и могут означать "включает", "включающий" и подобные; "состоящий в основном из" или "состоит в основном из" так же имеют значения, описанные в патентном законодательстве США, и термин является открытым, позволяя присутствие большего, чем то, которое перечислено, до тех пор, пока основные или новые характеристики того, что перечислено, не изменятся в результате присутствия большего, чем то, что перечислено, но исключает варианты известного уровня техники.

Представленные здесь интервалы понимаются как условные для всех значений в пределах интервала. Например, интервал от 1 до 50 включает любое число, сочетание чисел или подинтервал, из группы, включающей 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50.

Единственное число для определения, применяемого здесь, относится к одному или более этому определению; например, соединение относится к одному или более соединениям или, по крайней мере, одному соединению. Как таковое, единственное число, "один или более" и "по крайней мере, один" могут

применяться взаимозаменяемо.

Если не указано иначе и не является очевидным из контекста, термин "около" понимается в пределах диапазона нормального допуска в данной области техники, например, в пределах 2 стандартных отклонений от среднего. Около может пониматься в пределах 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, 0,05% или 0,01% от указанного значения. Если иное не очевидно из контекста, все численные значения, представленные здесь, дополняются термином около.

Термины "необязательный" или "необязательно" в данном описании означают, что описанное далее событие или обстоятельство может не возникнуть, и что описание включает варианты, в которых событие или обстоятельство возникает, и варианты, в которых не возникает. Например, "необязательная связь" означает, что связь может присутствовать или может отсутствовать, и что описание включает одинарные, двойные или тройные связи.

Термин "P*" означает, что атом фосфора является хиральным, и что он имеет соответствующую номенклатуру Кана-Ингольда-Прелога "R" или "S", которые имеют принятые плоскостные значения.

Термин "очищенное" в данном описании относится к чистоте данного соединения. Например, соединение "очищено", если данное соединение является основным компонентом композиции, т.е., по крайней мере, на около 50% масс./масс. чистым. Таким образом, "очищенное" охватывает, по крайней мере, около 50% масс./масс. чистоту, по крайней мере, около 60% масс./масс. чистоту, по крайней мере, около 70% чистоту, по крайней мере, около 80% чистоту, по крайней мере, около 85% чистоту, по крайней мере, около 90% чистоту, по крайней мере, около 92% чистоту, по крайней мере, около 94% чистоту, по крайней мере, около 96% чистоту, по крайней мере, около 97% чистоту, по крайней мере, около 98% чистоту, по крайней мере, около 99% чистоту, по крайней мере, около 99,5% чистоту, и, по крайней мере, около 99,9% чистоту, где "практически чистое" включает, по крайней

мере, около 97% чистоту, по крайней мере, около 98% чистоту, по крайней мере, около 99% чистоту, по крайней мере, около 99,5% чистоту, и, по крайней мере, около 99,9% чистоту.

Термин "метаболит" в данном описании относится к соединению, полученному *in vivo* после введения субъекту, нуждающемуся в таковом.

Термин "практически безводное" означает, что вещество содержит не более 10% массовых воды, предпочтительно, не более 1% массового воды, более предпочтительно, не более 0,5% массового воды, и наиболее предпочтительно, не более 0,1% массового воды.

Растворитель или антирастворитель (применяемый при описании реакций, кристаллизации и т.д. или кристаллической решетки и/или адсорбированных растворителей) включает, по крайней мере, один из C₁-C₈ спирта, простого C₂-C₈ эфира, C₃-C₇ кетона, сложного C₃-C₇ эфира, C₁-C₂ хлоруглерода, C₂-C₇ нитрила, прочего растворителя, C₅-C₁₂ насыщенного углеводорода и C₆-C₁₂ ароматического углеводорода.

Термин C₁-C₈ спирт относится к прямому/разветвленному и/или циклическому/ациклическому спирту, имеющему указанное количество атомов углерода. C₁-C₈ спирт включает, но не ограничен ими, метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, изобутанол, гексанол и циклогексанол.

Термин простой C₂-C₈ эфир относится к прямому/разветвленному и/или циклическому/ациклическому простому эфиру, имеющему указанное количество атомов углерода. Простой C₂-C₈ эфир включает, но не ограничен ими, диметилвый эфир, диэтиловый эфир, ди-изопропиловый эфир, ди-н-бутиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ), тетрагидрофуран и диоксан.

Термин C₃-C₇ кетон относится к прямому/разветвленному и/или циклическому/ациклическому кетону, содержащему указанное количество атомов углерода. C₃-C₇ кетон включает, но не ограничен ими, ацетон, метилэтилкетон, пропанон, бутанон, метилизобутилкетон, метилбутилкетон и циклогексанон.

Термин сложный C₃-C₇ эфир относится к прямому/разветвленному и/или циклическому/ациклическому сложному эфиру, содержащему

указанное количество атомов углерода. Сложный C_3-C_7 эфир включает, но не ограничен ими, этилацетат, пропилацетат, н-бутилацетат и т.д.

Термин C_1-C_2 хлоруглерод относится к хлоруглероду, содержащему указанное количество атомов углерода. C_1-C_2 хлоруглерод включает, но не ограничен ими, хлороформ, метиленхлорид (ДХМ), четыреххлористый углерод, 1,2-дихлорэтан и тетрахлорэтан.

C_2-C_7 нитрил относится к нитрилу, содержащему указанное количество атомов углерода. C_2-C_7 нитрил включает, но не ограничен ими, ацетонитрил, пропионитрил и т.д.

Прочий растворитель относится к растворителю, обычно применяемому в органической химии, который включает, но не ограничен ими, диэтиленгликоль, диглим (диметиловый эфир диэтиленгликоля), 1,2-диметоксиэтан, диметилформамид, диметилсульфоксид, этиленгликоль, глицерин, гексаметилфосфорамид, гексаметилфосфорный триам, N-метил-2-пирролидинон, нитрометан, пиридин, триэтиламин и уксусную кислоту.

Термин C_5-C_{12} насыщенный углеводород относится к прямому/разветвленному и/или циклическому/ациклическому углеводороду. C_5-C_{12} насыщенный углеводород включает, но не ограничен ими, н-пентан, петролейный эфир (лигроин), н-гексан, н-гептан, циклогексан и циклогептан.

Термин C_6-C_{12} ароматический относится к замещенным и незамещенным углеводородам, содержащим фенильную группу в качестве основной цепи. Предпочтительные углеводороды включают бензол, ксилол, толуол, хлорбензол, о-ксилол, м-ксилол, п-ксилол, ксилолы, где толуол более предпочтителен.

Термин "галоген" или "галоген" в данном описании включает хлор, бром, йод и фтор.

Термин "блокирующая группа" относится к химической группе, которая демонстрирует следующие характеристики. "Группу" получают из "защитного соединения." Группы, которые являются селективными для первичных гидроксильных групп по сравнению с вторичными гидроксильными группами, которые могут быть помещены в условия,

соответствующие стабильности фосфорамидата (рН 2–8) и придают получаемому продукту практически другие физические свойства, позволяющие более легко отделять продукт 3'-фосфорамидат-5'-новая группа от непрореагировавшего желаемого соединения. Группа должна реагировать селективно с хорошим выходом с получением защищенного субстрата, который стабилен к предполагаемым реакциям (см. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed. T. W. Greene и P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999). Примеры групп включают, но не ограничены ими: бензоил, ацетил, фенилзамещенный бензоил, тетрагидропиранил, тритил, ДМТ (4,4'-диметокситритил), ММТ (4-монометокситритил), триметокситритил, пиксил (9-фенилксантен-9-ил), тиопиксил (9-фенилтиоксантен-9-ил) или 9-(п-метоксифенил)ксантин-9-ил (МОХ), и т.д.; C(O)-алкил, C(O)Ph, C(O)арил, CH₂O-алкил, CH₂O-арил, SO₂-алкил, SO₂-арил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил. Ацетали, такие как MOM или THP и подобные, являются типовыми группами. Фторированные соединения также рассматриваются, если они могут быть присоединены к соединению, и могут быть селективно удалены пропусканием через фтористую среду для твердофазной экстракции (FluoroFlash™). Типовые примеры включают фторированный аналог тритила, 1-[4-(1H,1H,2H,2H-перфтордецил)фенил]-1,1-дифенилметанол. Другие фторированные аналоги тритила, BOC, FMOC, CBz, и т.д., также рассматриваются. Сульфонилхлориды, такие как п-толуолсульфонилхлорид, могут взаимодействовать селективно в 5' положении. Сложные эфиры могут быть получены селективно, такие как ацетаты и бензоаты. Дикарбоновые ангидриды, такие как янтарный ангидрид и его производные, могут применяться для получения сложной эфирной связи со свободной карбоновой кислотой, такие примеры включают, но не ограничены ими, оксалил, малонил, сукцинил, глутарил, адипил, пимелил, суперил, азелаил, себацил, фталил, изофталил, терефталил, и т.д. Свободная карбоновая кислота значительно повышает полярность и также может применяться в качестве средства для экстрагирования продукта реакции в слегка щелочные водные фазы, такие как растворы бикарбоната натрия.

Фосфорамидатная группа относительно стабильна в кислой среде, поэтому также могут применяться группы, требующие кислых условий реакции, такие как тетрагидропиранил.

Термин "защитная группа" которые получают из "защитного соединения" имеет простое и обычное значение, т.е., по крайней мере, одна защитная или блокирующая группа связана с, по крайней мере, одной функциональной группой (например, $-OH$, $-NH_2$, и т.д.), что позволяет химическую модификацию, по крайней мере, одной другой функциональной группы. Примеры защитных групп включают, но не ограничены ими, бензоил, ацетил, фенилзамещенный бензоил, тетрагидропиранил, тритил, ДМТ (4,4'-диметокситритил), ММТ (4-монометокситритил), триметокситритил, пиксильную (9-фенилксантен-9-ильную) группу, тиопиксил (9-фенилтиоксантен-9-ил) или 9-(п-метоксифенил)ксантин-9-ил (МОХ), и т.д.; $C(O)$ -алкил, $C(O)Ph$, $C(O)$ арил, $C(O)O$ (низший алкил), $C(O)O$ (низший алкилен)арил (например, $-C(O)OCH_2Ph$), $C(O)O$ -арил, CH_2O -алкил, CH_2O -арил, SO_2 -алкил, SO_2 -арил и защитную группу, содержащую, по крайней мере, один атом кремния, такую как трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил, Si (низший алкил) $_2OSi$ (низший алкил) $_2OH$ (такую как $-Si(iPr)_2OSi(iPr)_2OH$).

Термин "защитное соединение" в данном описании и если не определено иначе, относится к соединению, которое содержит "защитную группу" и которое способно взаимодействовать с соединением, которое содержит функциональные группы, которые способны быть защищенными.

Термин "уходящая группа" в данном описании имеет то же значение для специалиста в данной области техники (Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms и structure-Fourth Edition by Jerry March, John Wiley и Sons Ed.; 1992 pages 351-357) и представляет группу, которая является частью и присоединена к молекуле субстрата; затем в реакции, в которой молекула субстрата проходит реакцию замещения (с, например, нуклеофилом), уходящая группа замещается. Примеры уходящих групп включают, но не ограничены ими: галоген (F, Cl, Br и I), предпочтительно, Cl, Br или I; тозилат, мезилат, трифлат, ацетат, камфорсульфонат, арилоксид и арилоксид, замещенный, по

крайней мере, одной электроноакцепторной группой (например, *p*-нитрофеноксид, 2-хлорфеноксид, 4-хлорфеноксид, 2,4-динитрофеноксид, пентафторфеноксид, и т.д.), и т.д. Термин "электроноакцепторная группа" имеет обычное значение здесь. Примеры электроноакцепторных групп включают, но не ограничены ими, галоген, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})$ (низший алкил), $-\text{C}(\text{O})$ (арил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (низший алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (арил), и т.д.

Термин "щелочной реагент" в данном описании означает соединение, способное депротонировать гидроксильную группу. Примеры щелочных реагентов включают, но не ограничены ими, (низший алк)оксид ((низший алкил)OM) в сочетании со спиртовым растворителем, где (низшие алк)оксиды включают, но не ограничены ими, MeO^- , EtO^- , ${}^n\text{PrO}^-$, ${}^i\text{PrO}^-$, ${}^t\text{BuO}^-$, ${}^i\text{AmO}^-$ (изо-амилоксид), и т.д., где M является катионом щелочного металла, таким как Li^+ , Na^+ , K^+ , и т.д. Спиртовые растворители включают (низший алкил)ОН, такой как, например, MeOH, EtOH, ${}^n\text{PrOH}$, ${}^i\text{PrOH}$, ${}^t\text{BuOH}$, ${}^i\text{AmOH}$ и т.д. Также могут применяться не-алкокси основания, такие как гидрид натрия, гексаметилдисилазан натрия, гексаметилдисилазан лития, диизопропиламид лития, гидрид кальция, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, ДБУ, ДБН и реагенты Гриньяра, такие как (низший алкил)Mg(галоген), которые включают, но не ограничены ими, MeMgCl , MeMgBr , ${}^t\text{BuMgCl}$, ${}^t\text{BuMgBr}$ и т.д.

Термин "основание" включает термин "основной реагент" и означает соединение, которое способно депротонировать протон-содержащее соединение, т.е., основание Бренстеда. В дополнение к перечисленным выше примерам, другие примеры основания включают, но не ограничены ими, пиридин, коллидин, 2,6-(низший алкил)-пиридин, диметиланилин, имидазол, N-метилимидазол, пиразол, N-метилпиразол, триэтиламин, диизопропилэтиламин и т.д.

Термин "электроноакцепторная группа" имеет обычно значение. Примеры электроноакцепторных групп включают, но не ограничены ими, галоген (F, Cl, Br или I), $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})$ (низший алкил), $-\text{C}(\text{O})$ (арил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (низший алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (арил) и т.д.

Термин "соли" в данном описании относится к соединению, содержащему катион и анион, которое может быть получено протонированием протон-акцепторной части и/или депротонированием

протон-донорной части. Необходимо отметить, что протонирование протон-акцепторной части дает образование катионных видов, в которых заряд уравнивается присутствием физиологического аниона, в то время как депротонирование протон-донорной части дает образование анионных видов, в которых заряд уравновешен присутствием физиологического катиона.

Фраза "фармацевтически приемлемая соль" означает соль, которая фармацевтически приемлема. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничены ими: (1) кислотно-аддитивные соли, полученные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и подобные; или полученные с органическими кислотами, такими как гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, салициловая кислота, муконовая кислота и подобные, или (2) основно-аддитивные соли, полученные с сопряженными основаниями любых неорганических кислот, перечисленных выше, где сопряженные основания содержат катионный компонент, выбранный из Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , $\text{NH}_g\text{R}'\text{'}'_{4-g}^+$, где $\text{R}'\text{'}'$ является C_{1-3} алкилом и g равно числу, выбранному из 0, 1, 2, 3 или 4. Должно быть понятно, что все ссылки на фармацевтически приемлемые соли включают формы с добавлением растворителя (сольваты) или кристаллические формы (полиморфы), определенные здесь, той же кислотно-аддитивной соли.

Термин "алкил" относится к неразветвленному или разветвленному, насыщенному, одновалентному углеводородному остатку, содержащему от 1 до 30 атомов углерода. Термин " C_1 -М алкил" относится к алкилу, содержащему от 1 до М атомов

углерода, где М является целым числом, имеющим одно из следующих значений: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30. В определенных вариантах, алкилом является C_{1-30} алкил, такой как C_{1-22} алкил, такой как C_{1-15} алкил, такой как C_{1-9} алкил, и также такой как C_{1-5} алкил. Термин " C_{1-4} алкил" относится к алкилу, содержащему 1-4 атома углерода. Термин "низший алкил" означает прямой или разветвленный углеводородный остаток, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. " C_{1-20} алкил" в данном описании означает алкил, содержащий от 1 до 20 атомов углерода. " C_{1-10} алкил" в данном описании относится к алкилу, содержащему от 1 до 10 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают, но не ограничены ими, низшие алкильные группы, включающие метил, этил, пропил, и-пропил, н-бутил, и-бутил, т-бутил или пентил, изопентил, неопентил, гексил, гептил и октил. Термин (ар)алкил или (гетероарил)алкил показывает, что алкильная группа необязательно замещена арильной или гетероарильной группой, соответственно.

Термин " C_{1-10} галоалкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную одновалентную углеводородную группу, в которой термин "алкил" такой, как определен выше, и в которой один или более атомов водорода замещены, одинаково или разно, атомом галогена. Предпочтительно, указанным атомом галогена является атом фтора. Указанным C_{1-10} галоалкилом, в частности, C_{1-3} галоалкильной группой, является, например, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, 3,3,3-трифторпропил или 1,3-дифторпропан-2-ил.

Термин "алкенил" относится к незамещенному углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 10 атомов углерода, имеющему одну или две олефиновых двойных связи, предпочтительно, одну олефиновую двойную связь. Термин " C_{2-N} алкенил" относится к алкенилу, содержащему от 2 до N атомов углерода, где n равен целому числу, имеющему одно из следующих значений: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. Термин " C_{2-10} алкенил" относится к алкенилу, содержащему от 2 до 10 атомов углерода. Термин " C_{2-4} алкенил"

относится к алкенилу, содержащему от 2 до 4 атомов углерода. Примеры включают, но не ограничены ими, винил, 1-пропенил, 2-пропенил (аллил) или 2-бутенил (кротил). Другие типовые алкенильные группы включают, например, этенил-, проп-2-енил-, (E)-проп-1-енил-, (Z)-проп-1-енил-, изо-пропенил-, бут-3-енил-, (E)-бут-2-енил-, (Z)-бут-2-енил-, (E)-бут-1-енил-, (Z)-бут-1-енил-, 2-метилпроп-2-енил-, 1-метилпроп-2-енил-, 2-метилпроп-1-енил-, (E)-1-метилпроп-1-енил-, (Z)-1-метилпроп-1-енил-, бута-1,3-диенил-, пент-4-енил-, (E)-пент-3-енил-, (Z)-пент-3-енил-, (E)-пент-2-енил-, (Z)-пент-2-енил-, (E)-пент-1-енил-, (Z)-пент-1-енил-, 3-метилбут-3-енил-, 2-метилбут-3-енил-, 1-метилбут-3-енил-, 3-метилбут-2-енил-, (E)-2-метилбут-2-енил-, (Z)-2-метилбут-2-енил-, (E)-1-метилбут-2-енил-, (Z)-1-метилбут-2-енил-, (E)-3-метилбут-1-енил-, (Z)-3-метилбут-1-енил-, (E)-2-метилбут-1-енил-, (Z)-2-метилбут-1-енил-, (E)-1-метилбут-1-енил-, (Z)-1-метилбут-1-енил-, 1,1-диметилпроп-2-енил-, 1-этилпроп-1-енил-, 1-пропилвинил-, 1-изопропилвинил-, (E)-3,3-диметилпроп-1-енил-, (Z)-3,3-диметилпроп-1-енил-, пента-1,4-диенил-, гекс-5-енил-, (E)-гекс-4-енил-, (Z)-гекс-4-енил-, (E)-гекс-3-енил-, (Z)-гекс-3-енил-, (E)-гекс-2-енил-, (Z)-гекс-2-енил-, (E)-гекс-1-енил-, (Z)-гекс-1-енил-, 4-метилпент-4-енил-, 3-метилпент-4-енил-, 2-метилпент-4-енил-, 1-метилпент-4-енил-, 4-метилпент-3-енил-, (E)-3-метилпент-3-енил-, (Z)-3-метилпент-3-енил-, (E)-2-метилпент-3-енил-, (Z)-2-метилпент-3-енил-, (E)-1-метилпент-3-енил-, (Z)-1-метилпент-3-енил-, (E)-4-метилпент-2-енил-, (Z)-4-метилпент-2-енил-, (E)-3-метилпент-2-енил-, (Z)-3-метилпент-2-енил-, (E)-2-метилпент-2-енил-, (Z)-2-метилпент-2-енил-, (E)-1-метилпент-2-енил-, (Z)-1-метилпент-2-енил-, (E)-4-метилпент-1-енил-, (Z)-4-метилпент-1-енил-, (E)-3-метилпент-1-енил-, (Z)-3-метилпент-1-енил-, (E)-2-метилпент-1-енил-, (Z)-2-метилпент-1-енил-, (E)-1-метилпент-1-енил-, (Z)-1-метилпент-1-енил-, 3-этилбут-3-енил-, 2-этилбут-3-енил-, 1-этилбут-3-енил-, (E)-3-этилбут-2-енил-, (Z)-3-этилбут-2-енил-, (E)-2-этилбут-2-енил-, (Z)-2-этилбут-2-енил-, (E)-1-этилбут-2-енил-, (Z)-1-этилбут-2-енил-, (E)-3-этилбут-1-енил-, (Z)-3-этилбут-1-енил-, 2-этилбут-1-енил-, (E)-1-этилбут-1-енил-, (Z)-1-этилбут-1-енил-, 2-

пропилпроп-2-енил-, 1-пропилпроп-2-енил-, 2-изопропилпроп-2-енил-, 1-изопропилпроп-2-енил-, (E)-2-пропилпроп-1-енил-, (Z)-2-пропилпроп-1-енил-, (E)-1-пропилпроп-1-енил-, (Z)-1-пропилпроп-1-енил-, (E)-2-изопропилпроп-1-енил-, (Z)-2-изопропилпроп-1-енил-, (E)-1-изопропилпроп-1-енил-, (Z)-1-изопропилпроп-1-енил-, гекса-1,5-диенил- и 1-(1,1-диметилэтил-)этилен-. В частности, указанной группой является этилен- или проп-2-енил-.

Термин "C₂-C₆-алкинил-" означает линейную или разветвленную одновалентную углеводородную группу, которая содержит одну или более тройных связей, и которая содержит 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, предпочтительно, 2, 3 или 4 атома углерода ("C₂-C₄-алкинил-") или 2 или 3 атома углерода ("C₂-C₃-алкинил-"). Типовые C₂-C₆-алкинильные- группы включают, например, этинил-, проп-1-инил-, проп-2-инил-, бут-1-инил-, бут-2-инил-, бут-3-инил-, пент-1-инил-, пент-2-инил-, пент-3-инил-, пент-4-инил-, гекс-1-инил-, гекс-2-инил-, гекс-3-инил-, гекс-4-инил-, гекс-5-инил-, 1-метилпроп-2-инил-, 2-метилбут-3-инил-, 1-метилбут-3-инил-, 1-метилбут-2-инил-, 3-метилбут-1-инил-, 1-этилпроп-2-инил-, 3-метилпент-4-инил-, 2-метилпент-4-инил-, 1-метилпент-4-инил-, 2-метилпент-3-инил-, 1-метилпент-3-инил-, 4-метилпент-2-инил-, 1-метилпент-2-инил-, 4-метилпент-1-инил-, 3-метилпент-1-инил-, 2-этилбут-3-инил-, 1-этилбут-3-инил-, 1-этилбут-2-инил-, 1-пропилпроп-2-инил-, 1-изопропилпроп-2-инил-, 2,2-диметилбут-3-инил-, 1,1-диметилбут-3-инил-, 1,1-диметилбут-2-инил- и 3,3-диметилбут-1-инил-. В частности, указанной алкинильной- группой является этинил-, проп-1-инил- или проп-2-инил-.

Термин "низший алкокси" означает линейную или разветвленную насыщенную одновалентную группу формулы (C₁-C₆-алкил)-O-, где термин "C₁-C₆-алкил" такой, как определен выше, например, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, втор-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентилокси, изопентилокси или *n*-гексилокси группу или ее изомер.

Термин "арил," в данном описании, и если не указано иначе, относится к замещенному или незамещенному фенилу (Ph), бифенилу или нафтилу, предпочтительно, термин арил относится к

замещенному или незамещенному фенилу. Арильная группа может быть замещена одной или более частями, выбранными из гидроксила, F, Cl, Br, I, amino, алкиламино, ариламино, алкокси, арилокси, нитро, циано, сульфоновой кислоты, сульфата, фосфоновой кислоты, фосфата и фосфоната, не защищенного или защищенного как необходимо, как известно специалисту в данной области техники, например, как описано у T. W. Greene и P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999.

Термин "арилоксид" в данном описании, и если не указано иначе, относится к замещенному или незамещенному феноксиду (PhO-), п-фенилфеноксиду (p-Ph-PhO-) или нафтоксиду, предпочтительно, термин арилоксид относится к замещенному или незамещенному феноксиду. Арилоксидная группа может быть замещена одной или более частями, выбранными из гидроксила, F, Cl, Br, I, -C(O) (низшего алкила), -C(O)O (низшего алкила), amino, алкиламино, ариламино, алкокси, арилокси, нитро, циано, сульфоновой кислоты, сульфата, фосфоновой кислоты, фосфата и фосфоната, не защищенного или защищенного как необходимо, как известно специалисту в данной области техники, например, как описано у T. W. Greene и P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999.

Термин "C₃-C₁₀-циклоалкил" означает насыщенное моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода ("C₃-C₁₀-циклоалкил-"). Указанной C₃-C₁₀-циклоалкильной- группой может быть, например, моноциклическое углеводородное кольцо, например, циклопропильная-, циклобутильная-, циклопентильная-, циклогексильная- или циклогептильная- группа или бициклическое углеводородное кольцо, такое как декалинил-. Предпочтительно, указанное углеводородное кольцо является моноциклическим и содержит 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода ("C₃-C₇-циклоалкил-"), например, циклопропильная-, циклобутильная-, циклопентильная-, циклогексильная- или циклогептильная- группа, или 3, 4, 5 или 6 атомов углерода ("C₃-C₆-циклоалкил-"), например, циклопропильная-,

циклобутильная-, циклопентильная- или циклогексильная- группа.

Термин "гетероциклил" или "гетероциклоалкил" означает насыщенное моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 атомов углерода, и которое содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, которые могут быть одинаковыми или разными, где указанные гетероатомы предпочтительно выбирают из фосфора, кислорода, азота или серы, и где атомы углерода и гетероатомы добавляют вплоть до 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов в кольцо всего, для данной гетероциклоалкильной группы возможно присоединение к остальной молекуле через любой из атомов углерода или, если присутствует, атом азота. "Гетероспироциклоалкил-", "гетеробициклоалкил-" и "мостиковый гетероциклоалкил-", как определено ниже, также включены в объем данного определения.

Предпочтительно, 4-10-членный гетероциклоалкил является моноциклическим и содержит 3, 4, 5 или 6 атомов углерода и один или два указанных выше гетероатома, добавляя вплоть до 4, 5, 6 или 7 атомов в кольцо всего ("4-7-членный моноциклический гетероциклоалкил-"), или содержит 3, 4 или 5 атомов углерода и один или два указанных выше гетероатома, добавляя вплоть до 4, 5 или 6 атомов в кольцо всего ("4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил"), или содержит 3, 4 или 5 атомов углерода и один или два указанных выше гетероатома, добавляя вплоть до 5 или 6 атомов в кольцо всего ("5-6-членный моноциклический гетероциклоалкил"); для данной гетероциклоалкильной- группы возможно присоединение к остальной молекуле через любой из атомов углерода или атомы азота, если присутствуют.

Для примера, и не ограничиваясь ими, указанным "моноциклическим гетероциклоалкилом" может быть 4-членное кольцо, "4-членный гетероциклоалкил", такой как ацетидинил или оксетанил; или 5-членное кольцо, "5-членный гетероциклоалкил", такой как тетрагидрофуранил, диоксолинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиазолидинил- или пирролинил-; или 6-членное кольцо, "6-членный гетероциклоалкил", такой как тетрагидропиранил, пиперидинил,

морфолинил, дитианил, тиоморфолинил или пиперазинил; или 7-членное кольцо, "7-членный гетероциклоалкил", такой как азепанил, диазепанил или оксазепанил, например.

Термин "гетероарил" означает моноциклическую, бициклическую или трициклическую ароматическую систему колец, имеющую 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомов в кольце ("5-14-членная гетероарильная" группа), предпочтительно, 5, 6, 9 или 10 атомов в кольце, и которая содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, которые могут быть одинаковыми или разными, где указанные гетероатомы выбирают из кислорода, азота и серы. Указанной гетероарильной группой может быть 5-членная гетероарильная группа, такая как, например, тиенил-, фуранил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазол, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил или тетразолил; или 6-членная гетероарильная группа, такая как, например, пиридил, пиридазинил, пиримидил, пиразинил или триазинил; или бензоконденсированная 5-членная гетероарильная группа, такая как, например, бензофуранил, бензотиенил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензотриазолил, индазолил, индолил или изоиндолил; или бензоконденсированная 6-членная гетероарильная группа, такая как, например, хинолинил, хиназолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил или хиноксалинил; или другая бициклическая группа, такая как, например, индолизинил, пуринил или птеридинил; или трициклическая гетероарильная группа, такая как, например, карбазолил, акридинил или феназинил.

Предпочтительно, "гетероарил-" является моноциклической ароматической системой колец, содержащей 5 или 6 атомов в кольце, и которая содержит, по крайней мере, один гетероатом, если более одного, они могут быть одинаковыми или разными, где указанный гетероатом выбирают из кислорода, азота и серы ("5-6-членный моноциклический гетероарил-"), такой как, например, тиенил, фуранил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридил, пиридазинил, пиримидил,

пиразинил или триазинил.

В общем, и если не указано иначе, указанные гетероарильные группы включают все возможные изомерные формы, *например*, их позиционные изомеры. Таким образом, для некоторых иллюстративных не ограничивающих примеров, термин пиридил включает пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил; термин тиенил включает тиен-2-ил и тиен-3-ил. Более того, указанные гетероарильные группы могут быть присоединены к остальной молекуле через любой атом углерода, или, если применимо, атом азота, *например*, пиррол-1-ил, пиразол-1-ил или имидазол-1-ил.

В общем, и если не указано иначе, гетероарильные или гетероариленовые группы включают все возможные изомерные формы, *например*, таутомеры и позиционные изомеры по отношению к месту связи с остальной молекулой. Таким образом, для некоторых иллюстративных не ограничивающих примеров, термин пиридинил включает пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил; или термин тиенил включает тиен-2-ил и тиен-3-ил.

Термин "необязательно замещенный" означает, что количество заместителей может быть равно или отличается от нуля. Если не указано иначе, возможно, чтобы необязательно замещенные группы были замещены столькими необязательными заместителями, сколько могут быть размещены при замещении атома водорода не водородным заместителем на любом доступном атоме углерода или азота. В общем возможно, чтобы количество необязательных заместителей, если присутствуют, составляло 1, 2, 3, 4 или 5, в частности, 1, 2 или 3.

Если группы соединений в соответствии с данным изобретением замещены, такие группы могут быть моно-замещенными или поли-замещенными заместителями, если не указано иначе. В объеме данного изобретения значения всех групп, которые повторяются, не зависят друг от друга. Возможно замещение групп в соединениях в соответствии с данным изобретением одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью одинаковыми или разными заместителями, в частности, одним, двумя или тремя заместителями.

Соединения в соответствии с данным изобретением также

содержат один или более асимметрических центров, в зависимости от расположения и природы различных желаемых заместителей. Возможно, чтобы один или более асимметрических атома углерода присутствовали в (R) или (S) конфигурации, что дает рацемические смеси в случае одного асимметрического центра, и диастереомерные смеси в случае множества асимметрических центров.

Предпочтительными соединениями являются такие, которые показывают более желательное биологическое действие. Разделенные, чистые или практически очищенные изомеры и стереоизомеры или рацемические или диастереомерные смеси соединений в соответствии с данным изобретением также включены в объем данного изобретения. Очистка и разделение таких продуктов может проводиться стандартными методами, известными в данной области техники.

Если только один диастереомер обладает желаемой биологической активностью, и второй диастереомер не активен, предпочтительным изомером является тот, который обладает более желательной биологической активностью. Такие разделенные, чистые или частично очищенные изомеры или рацемические смеси соединений в соответствии с данным изобретением также включены в объем данного изобретения. Очистка и разделение таких продуктов может проводиться стандартными методами, известными в данной области техники.

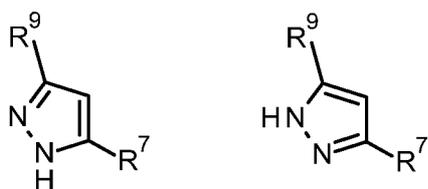
Оптические изомеры могут быть получены разделением рацемических смесей обычными методами, например, получением диастереоизомерных солей с применением оптически активной кислоты или основания, или получением ковалентных диастереомеров. Примеры подходящих кислот включают винную, диацетилвинную, дитолуоилвинную и камфорсульфовую кислоту. Смеси диастереоизомеров могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основе их физических и/или химических отличий способами, известными в данной области техники, например, хроматографией или фракционной кристаллизацией. Оптически активные основания или кислоты затем высвобождают из отделенных диастереомерных солей. Различные процессы разделения оптических изомеров включают применение хиральной хроматографии (например,

ВЭЖХ колонки с применением хиральной фазы), с или без обычной дериватизации, оптимально выбранной для максимизации разделения энантиомеров. Подходящие ВЭЖХ колонки с применением хиральной фазы коммерчески доступны, например, производятся Daicel, например, Chiracel OD и Chiracel OJ, например, среди многих прочих, все которые выбираются обычным способом. Ферментные разделения, с или без дериватизации, также применяют. Оптически активные соединения в соответствии с данным изобретением также могут быть получены хиральным синтезом с применением оптически активных исходных материалов, энантиоселективных каталитических реакций и других подходящих способов.

Для того, чтобы отличать различные типы изомеров друг от друга, сделана ссылка на IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Данное изобретение включает все возможные стереоизомеры соединений в соответствии с данным изобретением в виде отдельных стереоизомеров или в виде любой смеси указанных стереоизомеров, в любом соотношении. Выделение отдельного стереоизомера, например, отдельного энантиомера или отдельного диастереомера соединения в соответствии с данным изобретением может проводиться любым подходящим способом, таким как хроматография, особенно хиральная хроматография, например.

Также соединения в соответствии с данным изобретением могут существовать в виде таутомеров. Например, любое соединение в соответствии с данным изобретением, которое содержит пиразольную часть в качестве гетероарильной группы, например, может существовать в виде 1Н таутомера или 2Н таутомера, или даже в смеси в любом количестве двух таутомеров, а именно:



1H таутомер 2H таутомер

Данное изобретение включает все возможные таутомеры соединений в соответствии с данным изобретением в виде отдельных таутомеров или в виде смеси указанных таутомеров, в любом

соотношении.

Далее, соединения в соответствии с данным изобретением могут существовать в виде N-оксидов, которые определены в том, что, по крайней мере, один азот соединений в соответствии с данным изобретением окислен. Данное изобретение включает все такие возможные N-оксиды.

Данное изобретение также включает полезные формы соединений в соответствии с данным изобретением, такие как метаболиты, гидраты, сольваты, пролекарства, соли, в частности, фармацевтически приемлемые соли, и/или со-осадки.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут существовать в виде гидрата или в виде сольвата, где соединения в соответствии с данным изобретением могут образовывать кристалл, который содержит молекулы полярных растворителей, в частности, воды, метанола или этанола, например, в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединений. Молекулы полярных растворителей, в частности воды, могут присутствовать в стехиометрическом или не стехиометрическом отношении с молекулами соединения. В случае стехиометрических сольватов, например, гидрата, возможны полу-, (полу-), моно-, полутора-, ди-, три-, тетра-, пента- и т.д. сольваты или гидраты. Данное изобретение также включает все такие гидраты или сольваты.

Далее, соединения в соответствии с данным изобретением могут существовать в свободной форме, например, в виде свободного основания или свободной кислоты, или в виде цвиттериона, или существует в форме соли. Указанной солью может быть любая соль, органическая или не органическая аддитивная соль, которую обычно применяют в фармации, или которую используют, например, для выделения или очистки соединений в соответствии с данным изобретением.

Термин "субъект" которому осуществляют введение включает, но не ограничен ими, человека (т.е. мужчину или женщину любой возрастной группы, например, детского субъекта (младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, молодого человека, человека среднего возраста или пожилого человека)

и/или других приматов (например, яванских макаков, макаков резусов); млекопитающих, включая коммерческих млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки и/или собаки; и/или птиц, включая коммерческих птиц, таких как куры, утки, гуси, перепела и/или индейки.

Более того, данное изобретение также включает пролекарства соединений в соответствии с данным изобретением. Термин "пролекарство" означает соединения, которые сами могут быть биологически активными или не активными, но превращаются (например, метаболически или гидролитически) в соединения в соответствии с данным изобретением во время их нахождения в теле. Производные описанных здесь соединений и их соли, которые превращаются в соединение формулы (I), (II) или (III) или его соль, в биологической системе (биопредшественники или пролекарства) включены в данное изобретение. Указанной биологической системой может быть, например, организм млекопитающего, предпочтительно, человека. Биопредшественник, например, превращается в соединение формулы (I) или его соль метаболическими процессами.

Термин "профилактика" включает применение соединения, которое, в статистической пробе, снижает течение расстройства или состояния в обработанном образце по сравнению с не обработанным контрольным образцом, или задерживает наступление, или снижает тяжесть одного или более симптомов расстройства или состояния, по сравнению с не обработанным контрольным образцом, при введении до наступления расстройства или состояния.

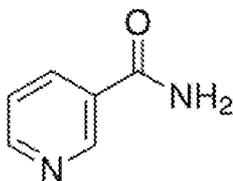
Термины "лечение", "лечить", "ослабление" и "облегчение" применяют здесь взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу для получения благоприятных или желаемых результатов, включающих, но не ограниченных ими, терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу. Под терапевтической пользой подразумевают уничтожение или облегчение базового лечимого расстройства. Также терапевтическая польза достигается при уничтожении или облегчении одного или более физиологических симптомов, связанных с базовым расстройством, так, чтобы у

пациента наблюдалось улучшение, несмотря на то, что пациент все еще может страдать базовым расстройством. Для профилактической пользы фармацевтические соединения и/ли композиции могут вводиться пациенту при риске развития конкретного заболевания, или пациенту, имеющему один или более физиологических симптомов заболевания, даже если это заболевание еще не диагностировано.

Термин "препарат" или "лекарственная форма" включает твердые и жидкие композиции активного соединения, и специалист в данной области техники поймет, что активный ингредиент может существовать в различных препаратах в зависимости от желаемой дозы и фармакокинетических параметров.

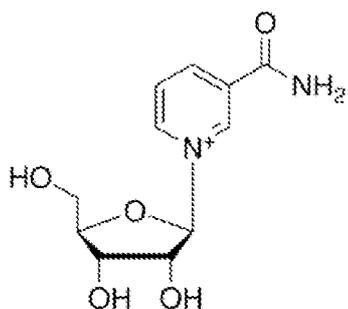
Термин "наполнитель" в данном описании относится к соединению, которое применяют для получения фармацевтической композиции, и обычно является безопасным, нетоксичным и нежелательным биологически или другим образом, и включает наполнители, которые приемлемы для применения в ветеринарии, а также в медицине.

"Никотинамид", который соответствует следующей структуре,



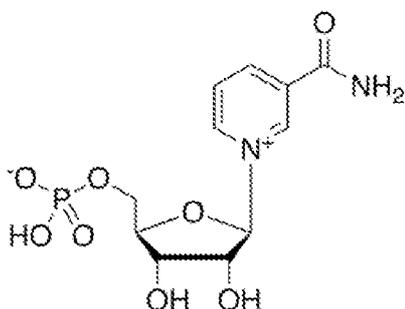
является одной из двух главных форм В-комплекса витамина ниацина. Другой главной формой ниацина является никотиновая кислота; никотинамид, а не никотиновая кислота, однако, является основным субстратом для биосинтеза никотинамидадениндинуклеотида (НАД) у млекопитающих, как подробно описано здесь. Никотинамид, в дополнение в известности в качестве ниацинамида, также известен как 3-пиридинкарбоксамид, пиридин-3-карбоксамид, амид никотиновой кислоты, витамин В3 и витамин РР. Никотинамид имеет молекулярную формулу $C_6H_6N_2O$, и его молекулярная масса составляет 122,13 Дальтонов. Никотинамид коммерчески доступен из множества источников.

"Никотинамид рибозид" (НР), который соответствует следующей структуре,



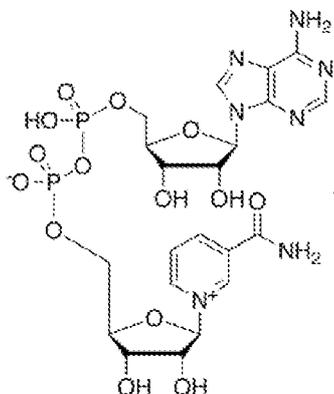
характеризуют и синтезируют как описано в, например, патенте США 8.106.184.

"Никотинамидмононуклеотид" (НМН), который соответствует следующей структуре,



получают из никотинамида в пути биосинтеза НАД, реакции, которая катализируется Nampt. НМН также может быть превращен в НАД в пути биосинтеза НАД, реакции, которая катализируется Nmnat. Никотинамидмононуклеотид (НМН) имеет молекулярную формулу $C_{11}H_{15}N_2O_8P$ и молекулярную массу 334,22. Никотинамидмононуклеотид (NMN) коммерчески доступен из таких источников, как Sigma-Aldrich (St. Louis, Mo.).

"Никотинамидадениндинуклеотид" (НАД), который соответствует следующей структуре



получают превращением никотинамида в НМН, которое катализируется Nampt, и последующим превращением НМН в НАД, которое катализируется Nmnat. Никотинамидадениндинуклеотид (НАД)

имеет молекулярную формулу $C_{21}H_{27}N_7O_{14}P_2$ и молекулярную массу 663,43. Никотинамидадениндинуклеотид (НАД) коммерчески доступен из таких источников, как Sigma-Aldrich (St. Louis, Mo.).

Заболевания, расстройства и состояния

В определенных вариантах, изобретение относится к применению соединений и композиций, содержащих одной или более описанных здесь соединений, которые работают через путь никотинамидмононуклеотид аденилилтрансферазы (Nmnat1) или другие пути биосинтеза НАД+, которые имеют питательную и/или терапевтическую ценность для улучшения липидограммы плазмы, профилактики удара и/или продления жизни и хорошего самочувствия. Другие варианты относятся к способу профилактики или лечения заболевания или состояния, связанного с путем никотинамидмононуклеотид аденилилтрансферазы (Nmnat1) или другими путями биосинтеза НАД+, введением композиции, содержащей одно или более описанных здесь соединений. Заболевания или состояния, которые обычно имеют измененные уровни НАД+, или их предшественники, которые могут быть предотвращены или вылечены предоставлением определенных режимов питания или терапевтического лечения с применением композиции, содержащей одно или более описанных здесь соединений, включают, но не ограничены ими, расстройства липидного обмена (например, дислипидемию, гиперхолестеринемию или гиперлипидемию), удар, диабет I и II типа, сердечнососудистые заболевания и другие физические проблемы, связанные с ожирением.

Нейродегенеративные заболевания

Дегенерация нейрита часто возникает при нейродегенеративных заболеваниях и периферийных невропатиях. Дегенерация рассеченного нейрита задерживается у мышей с медленной валлеровской дегенерацией (Wlds) при сверхэкспрессии гибридного белка с синтетическим ферментом никотинамидадениндинуклеотида (НАД+), никотинамидмононуклеотид аденилилтрансферазой (Nmnat1). И Wld(s) и Nmnat1 сами являются функциональными при профилактике дегенерации нейрита в нейронных культурах.

Уровни НАД+ снижаются в поврежденных, больных или дегенерирующих нервных клетках, и профилактика такого снижения

НАД⁺ эффективно защищает нервные клетки от смерти. См., Araki & Milbrandt "Increased nuclear NAD⁺ biosynthesis и SIRT1 activation prevent axonal degeneration" Science. 2004 Aug. 13; 305(5686):1010-3 и Wang et al., "A local mechanism mediates NAD-dependent protection of axon degeneration" J Cell Biol. 170(3):349-55 (2005), включенные сюда в качестве ссылок полностью. Так как описанные здесь соединения на основе никотинамидмононуклеотида способны повышать внутриклеточные уровни НАД⁺, эти соединения применяют в качестве терапевтических или питательных добавок при удерживании под контролем повреждений, заболеваний и расстройств, поражающих центральную нервную систему и периферийную нервную систему, включая, но не ограничиваясь ими, травму или повреждение нервных клеток, заболевания или состояния, которые повреждают нервные клетки, и нейродегенеративные заболевания или синдромы. Корреляция повышенного синтеза НАД⁺ с благоприятными результатами лечения нервных повреждений и заболеваний или состояний, обсуждается в, например, Stein et al., "Expression of Nampt in Hippocampal and Cortical Excitatory Neurons Is Critical for Cognitive Function" The Journal of Neuroscience 2014 34(17):5800-5815; и Stein et al., "Specific ablation of Nampt in adult neural stem cells recapitulates their functional defects during aging" EMBO J. 2014 33:1321-1340.

Некоторые нейродегенеративные заболевания, нейродегенеративные синдромы, заболевания и состояния, которые повреждают нервные клетки, описаны ниже.

Эссенциальное дрожание (ЭД) является наиболее частым расстройством движения. Этот синдром характеризуется медленно прогрессирующим постуральным и/или кинетическим дрожанием, обычно поражающим обе верхние конечности.

Болезнь Паркинсона (БП) является прогрессирующим нейродегенеративным расстройством, связанным с потерей допаминергических нигростриарных нейронов.

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее частой формой слабоумия. Это прогрессирующее дегенеративное заболевание мозга,

сильно связанное с пожилым возрастом. В течение времени люди с этим заболеванием теряют способность четко думать и размышлять, оценивать ситуации, решать проблемы, концентрироваться, помнить полезную информацию, заботиться о себе и даже говорить. Множество нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, наносят биологический удар в мозг. Предпочтительно, чтобы описанные здесь соединения на основе никотинамидмононуклеотида были способны преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Болезнь Хантингтона (БХ) является неизлечимым, приобретенным, аутосомным доминантным наследственным расстройством, связанным с потерей клеток в определенной подгруппе нейронов в базальных ядрах и коре головного мозга.

Атаксия определяется как неспособность поддерживать нормальную позу и плавность движений. Неврологические симптомы и признаки, такие как судорожные припадки и двигательные расстройства (например, дистония, хорей) могут сопровождать атаксию.

Кататония является состоянием видимой невосприимчивости к внешним стимулам у персоны, которая очевидно находится в сознании.

Эпилепсия определяется как хроническое состояние, характеризующееся спонтанными повторяющимися судорожными приступами; судорожный приступ определяется как клиническое событие, связанное с временным гиперсинхронным нейронным выбросом.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) относится к сочетанию гипертермии, ригидности и автономной дисрегуляции, которая может возникнуть в качестве серьезного осложнения применения антипсихотических лекарственных средств.

Хорей представляет собой произвольные аномальные движения, характеризующиеся внезапным, кратковременным, неритмичным, нерегулярным движением любой конечности, часто связанным с неупорядоченными гримасами лица. Хорей беременных (ХБ) является термином, определяющим хорей во время беременности.

Клинические характеристики кортикальной базальной ганглиозной дегенерации (CBGD) включают прогрессирующее слабоумие, паркинсонизм и апраксию конечностей. Дисфункция путей центральной или периферической нервной системы может вызывать автономную дисфункцию.

Дистония является синдромом непрерывных мышечных сокращений, обычно вызывающим скручивание и повторяющиеся движения или аномальные позы. Графоспазм является формой специализированной фокальной дистонии.

Умственная отсталость (УО) является состоянием, при котором значительно ограничены интеллектуальные способности. Расстройство развития описывает состояние, которое ограничивает способность индивидуума осуществлять деятельность и роли, ожидаемые в определенной социальной среде. Часто УО и расстройство развития существуют одновременно как следствие повреждения мозга.

Нейроакантоцитоз является прогрессирующим неврологическим заболеванием, характеризующимся расстройством движения, изменением личности, нарушением когнитивных функций, аксональной невропатией и судорожными приступами. Большинство пациентов имеют акантоцитоз в мазках периферической крови в некоторые моменты во время курса заболевания.

Болезнь Пелицеуса–Мерцбахера (БПМ) и X-связанная судорожная параплегия 2 типа (СПП2) являются противоположными случаями клинического спектра X-связанных заболеваний, вызванных мутациями одного и того же гена, гена протеолипидного белка 1 (ПЛВ1), и вызывает миелинирование дефективной центральной нервной системы (ЦНС). Клинические симптомы обычно включают некоторое сочетание нитагма, стридора, спастического тетрапареза, гипотонии, ухудшения познавательных способностей, атаксии, дрожания и диффузной лейкоэнцефалопатии при МРТ сканировании.

Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), также известный как синдром Стила–Ричардсона–Ольшевского, является нейродегенеративным заболеванием, которое поражает познавательные способности, движение глаз и принятие поз.

Стрионигральная дегенерация (СНД) является нейродегенеративным заболеванием, которое представляет проявления множественной системной атрофии (МСА). Другим проявлением является синдром Шая-Дрейджера (например, преимущественно автономное расстройство) и спорадическая оливопонтocerebellарная дегенерация (СОПЦД, преимущественно, мозжечка).

Ишемический инсульт возникает из-за потери кровоснабжения части мозга, вызывающего ишемический каскад. Ткань мозга прекращает функционировать, если лишается кислорода в течение более 60–90 секунд, и через несколько часов возникает необратимое повреждение, вероятно приводящее к смерти ткани, т.е. инфаркту. Атеросклероз может нарушать кровоснабжение из-за сужения просвета кровеносных сосудов, что приводит к снижению кровотока, из-за образования тромбов в сосуде или из-за выделения множества небольших эмбол через разрушение атеросклеротических бляшек. Эмболический инфаркт возникает, когда эмболы образуются по всей кровеносной системе, обычно в сердце, как следствие фибрилляции предсердий, или в сонной артерии. Эти отрывы попадают в мозговое кровообращение, затем застревают и закупоривают кровяные сосуды мозга.

Из-за коллатерального кровообращения в области ткани мозга, пораженного ишемией, существует спектр тяжести. Таким образом, часть ткани может немедленно умереть, а другие части могут быть только повреждены и могут быть потенциально восстановлены. Область ишемии, где ткань может быть восстановлена, называется область «ишемической полутени».

Запасы кислорода или глюкозы истощаются в ишемической ткани мозга, образование высокоэнергетических фосфатных соединений, таких как аденинтрифосфат (АТФ) прекращается, что приводит к отказу энергозависимых процессов, необходимых для выживания клеток ткани. Это инициирует ряд взаимосвязанных событий, которые вызывают повреждение и смерть клеток. Они включают отказ митохондрий, который может впоследствии привести к истощению энергии, и может запустить смерть клеток из-за апоптоза. Другие процессы включают потерю функции мембранного ионного насоса, что

приводит к электролитному дисбалансу в клетках мозга. Также происходит выделение возбуждающих нейромедиаторов, которые оказывают токсическое действие в избыточных концентрациях.

Повреждение спинного мозга или миелопатия представляет собой нарушение в спинном мозге, которое приводит к потере чувствительности и подвижности. Существуют два общих типа повреждения спинного мозга: травма: дорожно-транспортные происшествия, падения, ранения из стрелкового оружия, несчастные случаи при дайвинге и т.д., и заболевание: полиомиелит, расщепление позвоночника, опухоли, наследственная атаксия Фридрейха и т.д. Важно отметить, что спинной мозг не обязательно должен быть полностью поврежден, чтобы потерять функциональность. Фактически, спинной мозг остается нетронутым в большинстве случаев повреждений спинного мозга.

Травматическое повреждение мозга (ТПМ), также называемое внутричерепная травма или просто черепно-мозговая травма, возникает, когда неожиданная травма вызывает повреждение мозга. ТПМ может возникать при закрытом повреждении головы или проникающем повреждении головы и является одним из двух подвидов приобретенного повреждения головного мозга (ППГМ). Другим подвидом является не травматическое повреждение мозга (например, удар, менингит, гипоксия). Части мозга, которые могут быть повреждены, включают полушария головного мозга, мозжечок и ствол мозга. Симптомы ТПМ могут быть слабыми, умеренными или тяжелыми, в зависимости от степени повреждения мозга. Результат лечения может быть любой, от полного восстановления до постоянной недееспособности или смерти. Кома также может влиять на мозг ребенка. Повреждения при ТПМ могут быть фокусными, ограниченными одной областью мозга, или диффузными, затрагивающими более одной области мозга. Диффузная травма мозга часто связана с сотрясением (встряхиванием мозга в ответ на неожиданное движение головы), диффузной аксональной травмой или комой. Локальные повреждения могут быть связаны с нейроповеденческими проявлениями, гемипарезом или другими фокусными неврологическими расстройствами.

Другим поражением мозга, которое может вызвать повреждение,

является гипоксия. Гипоксией является состояние, при котором отсутствует подача кислорода к тканям органов, даже если сохраняется нормальный кровоток в ткани. Гипоксия скорее относится к снижению поступления кислорода, чем к полному отсутствию кислорода, и ишемия представляет собой аномальную подачу крови, как видно в случаях, в которых мозг раздувается. В любом из этих случаев, без адекватного кислорода, биохимический каскад, называемый ишемическим каскадом, высвобождается, и клетки мозга могут умереть в течение нескольких минут. Этот тип повреждения часто наблюдается у почти утонувших жертв, у пациентов с сердечным приступом (особенно у тех, у которых была остановка сердца) или у людей, у которых произошла значительная потеря крови вследствие других повреждений, которая может вызвать снижение подачи крови в мозг из-за циркуляторного (гиповолемического) шока.

Регулирование концентрации глюкозы в крови

Представлен способ регулирования концентрации глюкозы в крови у млекопитающих. В данном описании регулирование концентрации глюкозы в крови означает любое повышение, снижение и/или сохранение концентрации глюкозы в крови по сравнению с уровнем, определенным ранее.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут вводиться млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении. Например, млекопитающему может потребоваться повышение концентрации глюкозы в крови. Альтернативно, млекопитающему может понадобиться снижение концентрации глюкозы в крови. Или, млекопитающему может понадобиться сохранение концентрации глюкозы в крови выше, на уровне или ниже определенного уровня, или в определенном интервале (например, через несколько повышений и/или снижений, или через отсутствие повышений или снижений). Соединения, регулирующие концентрацию глюкозы в крови, также могут вводиться млекопитающим в качестве профилактической меры; то есть, млекопитающее нуждается в лечении или профилактике или задержке возникновения или наступления медицинского состояния, такого как, например, диабет 1 или 2 типа.

Способность регулировать концентрацию глюкозы в крови у млекопитающих способами, описанными здесь (например, введение млекопитающему регулирующего глюкозу крови количества соединения в соответствии с данным изобретением может быть преимущественными при лечении и/или профилактике множества осложнений, заболеваний и/или недомоганий. Влияние повышенных уровней НАД⁺ на метаболические заболевания и состояния описана у, например, Yoshino et al., "Nicotinamide mononucleotide, a key НАД⁺ intermediate, treats the pathophysiology of diet- и age-induced diabetes" Cell Metab. 2011 14:528-536; и Garten, et al., "Nampt: Linking НАД biology, metabolism, и cancer" Trends Endocrinol Metab. 2009 20(3):130-138. В общем, данное изобретение может применяться для лечения множества острых, промежуточных состояний и хронических состояний, на которые может влиять системный биосинтез НАД, прямо или косвенно.

Например, регулирование концентрации глюкозы в крови может быть эффективным при лечении и/или профилактике таких медицинских состояний, как вызванная ишемией мозга гипогликемия, гипогликемическое повреждение мозга, вызванное, например, врожденным гиперинсулинизмом у детей, и/или другие состояния, которые значительно снижают уровни глюкозы в крови. Альтернативно, регулирование концентрации глюкозы в крови может быть эффективным для нейтрализации действия инъекции избыточного количества инсулина, или недостаточное поступление питания или витаминов (например, дефицит витамина В3 (ниацин, который получают из никотиновой кислоты и никотинамида) может вызвать пеллагру, классическое заболевание при дефиците ниацина, характеризуемое двусторонним дерматитом, диареей и слабоумием).

Далее, регулирование концентрации глюкозы в крови может быть эффективным для лечения и/или профилактики гипогликемии, гипергликемии, ухудшенной толерантности к глюкозе, ухудшенного содержания глюкозы в крови натощак и диабета 1 и 2 типа.

Регулирование концентрации глюкозы в крови описанными здесь способами также может быть предпочтительным для нейтрализации действия лекарственных средств, снижающих концентрацию глюкозы в

крови, таких как ацетаминофен, спирт, анаболические стероиды, клофибрат, дизопирамид, гемфиброзил, ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), пентамидин или лекарства на основе сульфонилмочевины (такие как глипизид, глибурид и глимепирид).

Другие состояния, имеющие возможную связь с биосинтезом НАД, такие как слабоумие, также могут лечиться и/или предотвращаться регулированием глюкозы в крови. См., например, Guest, et al., "Changes in Oxidative Damage, Inflammation and [NAD(H)] with Age in Cerebrospinal Fluid" PLOS One. January 2014 9(1): e85335.

Повышение, снижение и/или поддержание концентрации глюкозы в крови может быть количественно оценено, например, процентом выше, ниже или между одним или более ранее определенными уровнями, или может быть количественно оценено определенной концентрацией глюкозы в крови или ее интервалом.

Например, концентрация глюкозы в крови может быть повышена до, по крайней мере, около 5% выше ранее определенного уровня; до, по крайней мере, около 10% выше ранее определенного уровня; до, по крайней мере, около 25% выше ранее определенного уровня; до, по крайней мере, около 50% выше ранее определенного уровня; до, по крайней мере, около 75% выше ранее определенного уровня; до, по крайней мере, около 100% выше ранее определенного уровня; до, по крайней мере, около 150% выше ранее определенного уровня; или до, по крайней мере, около 200% выше ранее определенного уровня. В качестве другого примера, концентрация глюкозы в крови может быть понижена до, по крайней мере, около 5% ниже ранее определенного уровня; до, по крайней мере, около 10% ниже ранее определенного уровня; до, по крайней мере, около 25% ниже ранее определенного уровня; до, по крайней мере, около 50% ниже ранее определенного уровня; до, по крайней мере, около 75% ниже ранее определенного уровня; до, по крайней мере, около 100% ниже ранее определенного уровня; до, по крайней мере, около 150% ниже ранее определенного уровня; или до, по крайней мере, около 200% ниже ранее определенного уровня. В качестве еще одного примера, концентрация глюкозы в крови может сохраняться (например,

несколькими повышениями и/или понижениями или отсутствием повышений и/или понижений) в концентрации, которая составляет не более чем на около 50% больше или около 50% меньше ранее определенного уровня; например, не более чем на около 40% больше или около 40% меньше; не более чем на около 30% больше или около 30% меньше; не более чем на около 20% больше или около 20% меньше; не более чем на около 10% больше или около 10% меньше; или не более чем на около 5% больше или около 5% меньше.

Альтернативно, концентрация глюкозы в крови может сохраняться (например, несколькими повышениями и/или понижениями или отсутствием повышений и/или понижений) на уровне, выше или ниже определенной концентрации глюкозы в крови, или в желаемом интервале концентраций глюкозы в крови. Например, концентрация глюкозы в крови может сохраняться в концентрации больше, чем около 60 мг/дл; больше, чем около 70 мг/дл; больше, чем около 100 мг/дл; больше, чем около 110 мг/дл; или больше, чем около 125 мг/дл. Альтернативно, концентрация глюкозы в крови может сохраняться в концентрации меньше, чем около 200 мг/дл; меньше, чем около 175 мг/дл; меньше, чем около 150 мг/дл; меньше, чем около 125 мг/дл; меньше, чем около 110 мг/дл; или меньше, чем около 100 мг/дл. В качестве другого примера, концентрация глюкозы в крови может сохраняться в концентрации от около 60 мг/дл до около 140 мг/дл; от около 90 мг/дл до около 130 мг/дл; от около 100 мг/дл до около 125 мг/дл; или от около 110 мг/дл до около 125 мг/дл.

Лекарственная токсичность

В некоторых вариантах, изобретение относится к применению производного никотинамидмононуклеотида для профилактики неблагоприятных эффектов и защиты клеток от токсичности. Токсичность может быть побочным действием облучения или внешних химических веществ на клетки тела. Примеры токсинов включают фармацевтические препараты, препараты, вызывающие лекарственную зависимость и облучение, такое как УФ или рентгеновское облучение. И радиационные, и химические токсины могут повредить биологические молекулы, такие как ДНК. Такое повреждение обычно возникает при химической реакции экзогенного агента или его

метаболитов с биологической молекулой, или косвенно, через стимулированное образование реакционноспособных видов кислорода (например, супероксида, перекисей, гидроксильных радикалов). Системы репарации в клетке удаляются и восстанавливают повреждения, вызванные токсинами.

Ферменты, которые применяют НАД⁺, играют роль в процессе восстановления ДНК. Конкретно, поли(АДФ-рибоза)полимеразы (ПАРП), особенно, ПАРП-1, активируются при разрыве нитей ДНК и ухудшают восстановление ДНК. ПАРП потребляют НАД⁺ в качестве донора аденозиндифосфатрибозы (АДФР) и синтезируют поли(АДФ-рибозу) в ядерных белках, таких как гистоны, и самих ПАРП. Хотя активность ПАРП способствует восстановлению ДНК, сверхактивация ПАРП может вызвать значительное истощение клеточного НАД⁺, что приводит к некрозу клетки. Видимая чувствительность метаболизма НАД⁺ к генотоксичности привела к фармакологическим исследованиям ингибирования ПАРП как средства улучшения выживаемости клеток. Множество докладов показали, что ингибирование ПАРП повышает концентрации НАД⁺ в клетках субъекта до генотоксичности, с уменьшением клеточного некроза. См., например, Fang, et al., *Defective Mitophagy in XPA via PARP-1 Hyperactivation and NAD⁺/SIRT1 Reduction*. *Cell* 2014 157:882-896. Тем не менее, смерть клеток от токсичности все еще существует, предположительно, так как клетки способны завершать апоптозные пути, которые активированы генотоксичностью. Таким образом, значительная смерть клеток все еще является следствием повреждения ДНК/макромолекулы, даже при ингибировании ПАРП. Это последствие позволяет предположить, что улучшение метаболизма НАД⁺ при генотоксичности может быть частично эффективным для улучшения выживаемости клеток, но что другие белки, которые модулируют апоптозную чувствительность, такие как сиртуины, также могут играть важную роль в реакции клеток на генотоксины.

Физиологические и биохимические механизмы, которые определяют действие химической и радиационной токсичности в тканях, являются сложными, и доказательства указывают на то, что метаболизм НАД⁺ является важным аспектом путей реакции клеток на стресс. Например, было показано, что активация метаболизма НАД⁺

через сверхэкспрессию никотинамида/мононуклеотида никотиновой кислоты (NMNAT), защищает от аксональной дегенерации нейрона, и недавно было показано, фармакологическое применение никотинамида обеспечивает защиту нейрона в модели алкогольного синдрома плода и ишемии плода. Такое защитное действие может возникать за счет активированного биосинтеза НАД⁺, что увеличивает доступный пул НАД⁺, подлежащий истощению во время генотоксического стресса. Такое истощение НАД⁺ медируется ферментами ПАРП, которые активируются повреждением ДНК и могут истощать клеточный НАД⁺, что приводит к некротической смерти. Другим механизмом улучшенной защиты клеток, который может действовать совместно с активированным биосинтезом НАД⁺, является активация транскрипционных программ защиты клеток, регулируемых ферментами сиртуина.

Старение/стресс

В определенных вариантах, в изобретении представлен способ продления жизни клетки, продления пролиферативной способности клетки, замедления старения клетки, способствования выживанию клетки, задерживания клеточного старения, имитации эффектов ограничения калорийности, повышения резистентности клетки к стрессу или профилактика апоптоза клетки, через контакт клетки с производным никотинамидмононуклеотида. Недавние исследования показали роль НАД⁺ в процессе старения и возрастных заболеваниях и состояниях. См., например, Imai, et al., "NAD⁺ and sirtuins in aging и disease" Trends in Cell Biol. 2014 24(8): 464-471; и Gomes, et al. "Declining NAD⁺ Induces a Pseudohypoxic State Disrupting Nuclear-Mitochondrial Communication during Aging" Cell 2013 155:1624-1638.

Описанные здесь способы могут применяться для увеличения количества времени, в течение которого клетки, особенно первичные клетки (например, клетки, полученные из организма, например, человека) могут храниться живыми в ex vivo клеточной культуре. Эмбриональные стволовые (ЭС) клетки и плюрипотентные клетки, и дифференцированные из них клетки, также могут быть обработаны соединением никотинамидмононуклеотида или его

производным для сохранения клеток или их потомства, в культуре в течение более длительных периодов времени. Такие клетки также могут применяться для трансплантации субъекту, например, после *ex vivo* модификации.

В определенных вариантах, клетки, предназначенные для сохранения в течение длительных периодов времени, могут быть обработаны производным никотинамидмононуклеотида. Клетки могут быть в суспензии (например, клетки крови, сыворотка, среда для биологического роста и т.д.) или в тканях или органах субъекта. Например, кровь, собранная у индивидуумов для переливания, может быть обработана производным никотинамидмононуклеотида для сохранения клеток крови в течение более длительных периодов времени. Дополнительно, кровь, применяемая для анализов, также может быть сохранена с помощью производного никотинамидмононуклеотида. Другие клетки, которые могут быть обработаны для продления из жизни или защищены от апоптоза, включают клетки для приема внутрь, например, клетки для не человекообразных млекопитающих (такие как мясо) или растительные клетки (такие как овощи).

Производные никотинамидмононуклеотида также могут применяться во время фаз развития и роста у млекопитающих, растений, насекомых или микроорганизмов, для, например, изменения, замедления или усиления процесса развития и/или роста.

В определенных вариантах, производные никотинамидмононуклеотида могут применяться для лечения клеток, используемых для трансплантации или клеточной терапии, включая, например, графты солидной ткани, трансплантаты органов, суспензии клеток, стволовые клетки, клетки костного мозга и т.д. Клетки или ткань могут быть ауто трансплантатом, алло трансплантатом, синграфтом или ксенотрансплантатом. Клетки или ткань могут быть обработаны производным никотинамидмононуклеотида до введения/трансплантации, одновременно с введением/трансплантацией и/или после введения/трансплантации субъекту. Клетки или ткань могут быть обработаны до забора клеток или ткани у донора, *ex vivo* после

забора клеток или ткани у донора или после имплантации реципиенту. Например, донор или реципиент могут обрабатываться системно производным никотинамидмононуклеотида, или могут иметь подмножество клеток/тканей, обрабатываемых локально производным никотинамидмононуклеотида. В определенных вариантах, клетки или ткань (или донор/реципиент) могут быть дополнительно обработаны другим терапевтическим агентом, применяемым для продления выживания трансплантата, таким как, например, иммунодепрессивный агент, цитокин, ангиогенный фактор и т.д.

В определенных вариантах, клетки могут быть обработаны производным никотинамидмононуклеотида, которое повышает уровень НАД⁺ *in vivo*, например, повышает их продолжительность жизни или предотвращает апоптоз. Например, кожа может быть защищена от старения (например, возникновения морщин, потери эластичности и т.д.) обработкой кожи или клеток эпителия производным никотинамидмононуклеотида, которое повышает уровень внутриклеточного НАД⁺. В типовых вариантах, кожа контактирует с фармацевтической или косметической композицией, содержащей производное никотинамидмононуклеотида, которое повышает уровень внутриклеточного НАД⁺. Типовые недостатки кожи или состояния кожи, которые могут быть обработаны описанными здесь способами, включают расстройства или заболевания, связанные с или вызванные воспалением, солнечным ожогом или естественным старением. Например, композиции находят применение для профилактики или лечения контактного дерматита (включая ирритантный контактный дерматит и аллергический контактный дерматит), атопический дерматит (также известный как аллергическая экзема), солнечный кератоз, расстройства кератинизации (включая экзему), заболевания буллезного эпидермолиза (включая пемфигус), шелушащийся дерматит, себорейный дерматит, эритемы (включая полиморфную эритему и узловую эритему), повреждения, вызванные солнцем или другими источниками света, дискоидную красную волчанку, дерматомиозит, псориаз, рак кожи и воздействие естественного старения. В других вариантах, производное никотинамидмононуклеотида, которое повышает уровень внутриклеточного НАД⁺, может применяться для лечения ран и/или

ожогов для способствования заживлению, включая, например, ожоги первой, второй или третьей степени и/или тепловые, химические или электрические ожоги. Композиции могут наноситься местно, на кожу или слизистую ткань, в виде мази, лосьона, крема, микроэмульсии, геля, раствора или подобного, как описано ниже, в контексте режима дозирования, эффективного для получения желаемого результата.

Местные композиции, содержащие одно или более производных никотинамидмононуклеотида, которые повышают уровень внутриклеточного НАД⁺, также могут применяться в качестве профилактических, например, химиопрофилактических композиций. При применении с химиопрофилактическим способом, восприимчивую кожу обрабатывают до появления любого видимого состояния у конкретного индивидуума.

В определенных вариантах, производное никотинамидмононуклеотида, которое повышает уровень внутриклеточного НАД⁺, может применяться для лечения или профилактики заболевания или состояния, вызванного или усугубленного клеточного старения у субъекта; в способах снижения скорости старения субъекта, например, после наступления старения; в способах продления жизни субъекта; в способах лечения или профилактики заболевания или состояния, относящегося к продолжительности жизни; в способах лечения или профилактики заболевания или состояния, связанного с пролиферативной способностью клеток; и в способах лечения или профилактики заболевания или состояния, возникающего при повреждении или смерти клеток. В определенных вариантах, способ не действует через снижение скорости возникновения заболеваний, которые сокращают продолжительность жизни субъекта. В определенных вариантах, способ не действует через снижение летальности, вызванной заболеванием, таким как рак.

В определенных вариантах, производное никотинамидмононуклеотида, которое повышает уровень внутриклеточного НАД⁺, может вводиться субъекту для общего повышения продолжительности жизни его клеток и для защиты клеток от стресса и/или от апоптоза. Обработка субъекта описанным здесь

соединение может быть подобно подверганию субъекта горькому, т.е. умеренному стрессу, который благоприятен для организма и может увеличить продолжительность жизни.

Производное никотинамидмононуклеотида, которое увеличивает уровень внутриклеточного НАД⁺, также может вводиться субъектам для лечения заболеваний, например, хронических заболеваний, связанных со смертью клеток, для защиты клеток от смерти клеток. Типовые заболевания включают такие, которые связаны с нервной смертью клеток, нервной дисфункцией или смертью или дисфункцией мышечных клеток, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, амиотрофическая боковая склероз и мышечная дистрофия; СПИД; скоротечный гепатит; заболевания, связанные с дегенерацией мозга, такие как болезнь Крейтцфельда-Якоба, пигментный ретинит и мозжечковая дегенерация; миелодисплазии, такие как апластическая анемия; ишемические заболевания, такие как инфаркт миокарда и удар; заболевания печени, такие как алкогольный гепатит, гепатит В и гепатит С; заболевания суставов, такие как остеоартрит; атеросклероз; облысение; повреждения кожи из-за УФ света; лишай Вильсона; атрофия кожи; катаракта; и отторжение трансплантата. Смерть клеток также может быть вызвана хирургическим вмешательством, лекарственной терапией, химическим воздействием или радиационным воздействием.

Производное никотинамидмононуклеотид, которое повышает уровень внутриклеточного НАД⁺, также может вводиться субъекту, страдающему острым заболеванием, например, повреждением органа или ткани, например, субъекту, страдающему ударом или инфарктом миокарда, или субъекту, страдающему повреждением спинного мозга. Производное никотинамидмононуклеотид, которое повышает уровень внутриклеточного НАД⁺, также может применяться для восстановления печени алкоголика.

Сердечнососудистое заболевание

В определенных вариантах, в изобретении представлены способы лечения и/или профилактики сердечнососудистого заболевания введением субъекту, нуждающемуся в таковом, производно никотинамидмононуклеотида, которое повышает уровень

внутриклеточного НАД+. Польза НАД+ при лечении сердечнососудистых заболеваний описана в нескольких исследованиях, таких как Borradaile, et al., "NAD+, Sirtuins, and Cardiovascular Disease" Current Pharmaceutical Design 2016 15(1):110-117.

Сердечнососудистые заболевания, которые могут быть лечены или предотвращены производным никотинамидмононуклеотида, которое повышает уровень внутриклеточного НАД+, включают кардиомиопатию или миокардит; такие как идиопатическая кардиомиопатия, метаболическая кардиомиопатия, алкогольная кардиомиопатия, лекарственная кардиомиопатия, ишемическая кардиомиопатия и гипертоническая кардиомиопатия. Также поддаются лечению и профилактике с применением описанных здесь соединений и способов атероматозные расстройства основных кровеносных сосудов (макрососудистые заболевания), таких как аорта, коронарные артерии, сонная артерия, церебрально-васкулярные артерии, почечные артерии, подвздошные артерии, бедренные артерии и подколенные артерии. Другие сосудистые заболевания, которые могут быть лечены или предотвращены включают заболевания, связанные с агрегацией тромбоцитов, артериолами сетчатки, клубочковыми артериолами, сосудами нервной системы, сердечными артериолами и ассоциированными капиллярными слоями глаза, почек, сердца и центральной и периферийной нервных систем.

Другие расстройства, которые могут быть лечены производным никотинамидмононуклеотида, которое повышает уровень внутриклеточного НАД+, включают рестеноз, например, после коронарного вмешательства, и расстройства, связанные с аномальным уровнем холестерина высокой плотности и низкой плотности.

Циркадный ритм

Биологические часы кодируются транскрипционной-трансляционной обратной связью, которая синхронизирует поведение и метаболизм с циклом день-ночь. Было неожиданно обнаружено, что и скорость-лимитирующий фермент в биосинтезе НАД+ млекопитающих, никотинамидфосфорибозилтрансфераза (NAMPT), и уровни НАД+,

демонстрируют циркадные колебания, которые регулируются механизмами тактовой частоты ядра у мышей. Ингибирование NAMPT способствует колебанию часового гена *Per2* через выделение CLOCK:BMAL1 при подавлении SIRT1. В свою очередь, фактор циркадной транскрипции CLOCK связывается и активирует Nampt, завершая обратную связь, включающую NAMPT/НАД⁺ и SIRT1/CLOCK:BMAL1. См., например, Ramsey et al., "Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis" Science 2009 324:651-654.

Таким образом, периодическое изменение NAMPT-медиированного биосинтеза НАД⁺ позволяет предположить, что он влияет на физиологические циклы и, возможно, цикл сна-бодрствования и голодания-насыщения. Не будучи связанными одной теорией, полагают, что НАД⁺ служит как критической "метаболический осциллятор" для ритмического регулирования реакции на внешние стимулы через контроль активности SIRT1. Описанные здесь соединения могут применяться для воздействия на циркадную обратную связь через NAMPT-медиированный биосинтез НАД⁺ и/или путь, лежащий в основе временного сочетания метаболических, физиологических и циркадных циклов у млекопитающего.

Распознавание регулирующего пути, включающего NAMPT/НАД⁺-SIRT1/CLOCK:BMAL1, предоставляет множество возможностей для понимания того, как физиологические и поведенческие циклы координируются с природным циклом день-ночь. Например, во время сна, когда животные обычно неподвижны и голодны, уровни NAMPT стабильно увеличиваются, достигая пика в начале периода бодрости, и совпадают с питанием. В результате повышения NAMPT, НАД⁺ начинает стимулировать SIRT1, который координирует подходящую метаболическую реакцию в печени, включающую переключение от катаболического к анаболическому пути.

В определенных вариантах, в данном изобретении представлены способы регулирования механизмов тактовой частоты ядра (иногда называемых биологические часы) млекопитающего, тем самым влияя на поведение, активность и/или биологический функции, которые возникают при или зависят от суточного или циркадного цикла, и

которые регулируются, по крайней мере, частично биологическими часами. Обычно способы включают введение терапевтического или профилактического количества регулирующего биологические часы соединения пациенту или млекопитающему, нуждающемуся в регулировании биологических часов.

Описанные здесь способы лечения обычно связаны со способами регулирования биологических часов, тем самым регулируя или управляя биологическими функциями, которые регулируются (иногда также регулируются, связываются с или медируются) активностью биологических часов. Обычно эти биологические функции демонстрируют схему активности и пассивности, которая обычно повторяется приблизительно каждые 24 часа, колеблясь между "активным" и "пассивным" состояниями в течение 24-часового периода.

Таким образом, в данном изобретении представлены способы регулирования активности биологических часов через введение млекопитающему, нуждающемуся в таковом, регулирующего биологические часы соединения. В общем, регулирование активности биологических часов является результатом регулирования CLOCK:BMAL1, которое достигается представленными способами через регулирование активности SIRT1. Активность SIRT1 обычно регулируется представленными способами введением регулирующего биологические часы соединения, и в определенных вариантах, введением соединения, которое действует на путь НАД+. Регулирование биологических часов, тем самым, позволяет регулировать активность, медируемую биологическими часами.

В соответствии с данным изобретением, активность биологических часов может быть увеличена, снижена или сохранена введением регулирующего биологические часы соединения. Следовательно, биологические функции (иногда называемые биологической активностью), которые регулируются активностью биологических часов, также могут быть повышены, понижены или сохранены. Кроме того, эти биологические функции могут быть сдвинуты по времени; то есть, активность, которая обычно происходит в течение определенного периода, например, в течение дня или в дневные часы (иногда также называемые дневным циклом)

или в течение ночи или в ночные часы (иногда также называемые ночным циклом) может быть сдвинута так, что активность происходит во время ночного или дневного цикла, соответственно, вместо.

Любое количество биологических функций, которые обычно управляются активностью биологических часов, может регулироваться способами в соответствии с данным изобретением. Таким образом, данные способы могут применяться для лечения расстройств или болезненных состояний, которые являются результатом, например, нерегулярной, неадекватной или патологической функции биологических часов. Также, данные способы могут применяться для лечения расстройств или симптоматики, вызванной внешними факторами, которые влияют на функцию или активность биологических часов, или которые требуют "перезагрузки" часов. Например, введение регулирующего биологические часы соединения пациенту, имеющего метаболическое расстройство, обеспечивает терапевтическую пользу не только, когда повышаются уровни NMN или НАД в сыворотке пациента, но также когда улучшение наблюдается у пациента в связи с другими расстройствами, которые сопровождают метаболическое расстройство, такими как потеря или увеличение веса. При некоторых режимах лечения регулирующее биологические часы соединение в соответствии с данным изобретением может вводиться пациенту, имеющему риск развития расстройства, описанного здесь, или пациенту, имеющему один или более физиологических симптомов такого расстройства, даже если метаболическое расстройство еще не диагностировано.

Примеры расстройств, болезненных состояний или симптоматики, которые могут быть лечены способами в соответствии с данным изобретением, включают, но не ограничены ими, путешествие по или через один или более часовых поясов, изменение рабочих смен, ночную рабочую смену или изменение физиологического статуса млекопитающего, вызванное, например, беременностью или введением лекарственных средств любого типа. Следовательно, способы в соответствии с данным изобретением могут применяться для лечения или профилактики расстройств или

симптомов, вызванных внешними факторами. Такие расстройства и симптомы могут включать, например, метаболические расстройства, такие как неправильная периодичность или регулирование времени циклов питания и голодания, гипергликемия, гипогликемия или диабет; расстройства сна, такие как бессонница, синдром фазового опережения сна, синдром отсроченного наступления фаз сна, неустойчивый цикл сна/бодрствования или нарколепсия, или улучшение бодрствования у индивидуумов, страдающих избыточной сонливостью; и симптомы, вызванные внешними факторами, такие как путешествие по или через один или более часовых поясов (синдром смены часовых поясов), переход на летнее время, изменение рабочих смен или ночные рабочие смены, беременность или прием лекарственных средств при не родственных заболеваниях или расстройствах.

Следовательно, в определенных вариантах, данное изобретение относится к способу регулирования биологической функции у млекопитающих, где функция управляется биологическими часами. Способ включает введение терапевтического или профилактического (иногда называемого регулирующее биологические часы) количества регулирующего биологические часы соединения млекопитающему. Биологической функцией может быть, например, любая из биологических функций, описанных здесь. В определенных вариантах, изобретение включает способ лечения метаболического расстройства у млекопитающего, и включает введение терапевтического или профилактического количества регулирующего биологические часы соединения млекопитающему. В других вариантах, изобретение включает способ лечения расстройства у млекопитающего, медиированного функцией биологических часов, и включает введение и comprises терапевтического или профилактического количества регулирующего биологические часы соединения млекопитающему. Согласно одному из этих вариантов, регулирующим соединением может быть, например, никотинамид, никотинамидмононуклеотид (NMN), никотинамидадениндинуклеотид (НАД); их соли и пролекарства; никотинамидфосфорибозилтрансфераза (NAMPT); и их сочетания, более подробно описанные ниже. В других вариантах, регулирующим

биологические часы соединение может быть антагонист любого из перечисленных выше соединений, тем самым вызывая эффект, противоположный действию никотинамида, никотинамидмононуклеотида (NMN), никотинамидадениндинуклеотида (НАД); их солей и пролекарств; никотинамидфосфорибозилтрансферазы (NAMPT); и их сочетаний.

В определенных вариантах, данное изобретение относится к способу регулирования метаболической активности млекопитающего, включающему введение млекопитающему терапевтического количества регулирующего биологические часы соединения. В определенных вариантах, метаболическая активность млекопитающего повышается. В других вариантах, метаболическая активность снижается, в других вариантах, метаболическая активность млекопитающего сохраняется на желаемом уровне, тем самым предотвращая колебания активности/пассивности. В других вариантах, метаболическая активность вызывается в дневном цикле (в противоположность ее типичному проявлению в ночном цикле). В других вариантах, метаболическая активность вызывается в ночном цикле (в противоположность ее типичному проявлению в дневном цикле). В определенных вариантах, регулирующее биологические часы соединение вводят млекопитающему для повышения анаболической активности печени (например, повышения активности метаболических путей печени или переключения активности печени с катаболизма на анаболизм). В других вариантах, регулирующее биологические часы соединение вводят млекопитающему для повышения катаболической активности печени (например, снижения активности метаболического процесса).

Митохондриальные заболевания и метаболические эффекты

Кроме регулирования циркадных ритмов и защиты нервных клеток от смерти клеток, сиртуины, такие как SIRT3, SIRT4 и SIRT5, найдены в митохондриях. SIRT3 экспрессируется в больших количествах в метаболически активной ткани. Модулирование SIRT3 имеет множество физиологических применений для мышечных клеток, включая имитацию ограничения калорийности или упражнений, повышение биогенеза или метаболизма митохондрий, сенсбилизацию клетки для поглощения глюкозы, повышение окисления жирной

кислоты и снижение реакционноспособных видов кислорода. Кроме того, здесь продемонстрировано, что SIRT3 вовлечен в способствование выживанию клеток во время генотоксического стресса. Таким образом, модулирование уровней SIRT3 также применяется при медиации выживания клеток.

Повышение белка или уровня активности SIRT3 в мышечных клетках может имитировать пользу от ограничения калорий или упражнений. В некоторых вариантах, изобретение относится к способам повышения биогенеза или метаболизма митохондрий или бустинга активности/сопротивляемости митохондрий в мышечной клетке через контакт мышечной клетки с агентом IS, который повышает белок или уровень активности SIRT3 в клетке. В некоторых вариантах, изобретение относится к способам сенсibilизации мышечной клетки к поглощению глюкозы через контакт мышечной клетки с агентом, который повышает белок или уровень активности SIRT3 в клетке. Другие варианты изобретения относятся к способам повышения окисления жирной кислоты в мышечной клетке агентом, который повышает белок или уровень активности SIRT3 в клетке. Некоторые варианты изобретения относятся к способам снижения реакционноспособных видов кислорода (РВК) в мышечных клетках через контакт мышечной клетки с агентом, который повышает белок или уровень активности SIRT3 в клетке.

Повышенные уровни SIRT3 благоприятны при множестве заболеваний и расстройств, управляемых метаболизмом в митохондрии. Повышение SIRT3 может быть полезным у любых субъектов, нуждающихся в метаболической активации одной или более их мышц, например, гладких мышц или сердечных мышц или клеток мышц. Субъектом может быть любой субъект, имеющий общее истощение или мышечную атрофию.

Повышение SIRT3 также может применяться для повышения или сохранения температуры тела, например, у субъектов с гипотермией. Альтернативно, ингибирование SIRT3 может применяться для снижения температуры тела, например, у пациентов с лихорадкой или гипертермией.

Обычно активация SIRT3 может применяться для стимулирования

метаболизма любого типа мышц, например, мышц кишечника или пищеварительной системы или мочевыводящего тракта, и поэтому может применяться для контроля подвижности кишечника, например, констипации и недержания.

Другие варианты, в которых полезно повышать SIRT3, включают восстановление мышц, например, после хирургии и несчастного случая повышение мышечной массы; и повышение спортивной подготовки.

Таким образом, в изобретении представлены способы, в которых благоприятное действие достигается при контакте одной или более мышечных клеток с агентом, который повышает белок или уровень активности SIRT3 в клетке. Эти способы эффективно способствуют, повышают или стимулируют одно или более из следующего: имитируют пользу ограничения калорийности или упражнений в мышечных клетках, повышают биогенез или метаболизм митохондрий, повышают митохондриальную активность и/или выносливость в мышечной клетке, сенсibiliзируют мышечную клетку к поглощению глюкозы, повышают окисления жирной кислоты в мышечной клетке, снижают реакционноспособные виды кислорода (РВК) в мышечной клетке, повышают экспрессию PGC-1 α и/или *ucp3* и/или GLUT4 в мышечной клетке и активируют AMP-активированную протеинкиназу (АМРК) в мышечной клетке.

Различные типы мышечных клеток могут контактировать в соответствии с данным изобретением. В некоторых вариантах, мышечными клетками являются скелетные мышечные клетки. В определенных вариантах, мышечной клеткой является клетка медленно сокращающейся мышцы, такая как клетка камбаловидной клетки. Способы в соответствии с данным изобретением включают, в некоторых вариантах, введение субъекту, нуждающемуся в таковом, агента, который повышает белок или уровень активности SIRT3 в клетках субъекта.

Клетка, которая контактирует, или субъект, которого лечат в указанных выше способах, предпочтительно является клеткой, нуждающейся в повышении SIRT3 в белке или уровне активности. В определенных вариантах, клеткой является большая клетка субъекта.

Также представлены способы регулирования метаболизма скелетной мышцы или энергетического гомеостаза скелетной мышцы у субъекта. В таких способах агент, который модулирует белок или уровень активности SIRT3 у субъекта, т.е. описанные здесь модуляторы SIRT3, вводят субъекту, нуждающемуся в таковом.

Также представлены способы повышения уровня белка SIRT3 в мышечной клетке или мышцах субъекта. Такие способы включают ограничение калорий или голодание клетки или субъекта или введение субъекту, нуждающемуся в таковом, агента, который повышает белок или уровень активности SIRT3 в мышечной клетке. Заболевания, расстройства и состояния, в которых применяют такие способы, включают митохондриальные заболевания, метаболические расстройства, неврологические расстройства, мышечные расстройства, сердечнососудистые заболевания, и избыточный вес или ожирение. Определенные метаболические расстройства, заболевания или состояния включают резистентность к инсулину, диабет, состояния или расстройства, связанные с диабетом или метаболический синдром. Другие метаболические расстройства известны специалисту в данной области техники.

Митохондриальные заболевания, которые могут быть лечены, включают заболевания, которые демонстрируют множество симптомов, вызванных дисфункцией митохондрий в клетках. Митохондриальные заболевания могут быть классифицированы различными путями по биохимическим аномалиям, симптомам или типам ДНК аномалий. Типы, названные KSS (хроническая прогрессирующая внешняя офтальмоплегия), MERRF (миоклоническая эпилепсия, связанная с разорванными красными волокнами; синдром Фукухары), MELAS, болезнь Лебера, энцефалопатия Лея и болезнь Пирсона широко известны. Среди них MELAS является типом, в основном показывающим приступообразные эпизоды, занимает 30% или более из всех, и полагают, что является наиболее частым видом митохондриального заболевания.

Заболевания и расстройства сетчатки

Нейронные клетки зрительного рецептора и зрения могут быть восстановлены при введении NMN. В определенных вариантах, медиированный никотинамидфосфорибозилтрансферазой (NAMPT)

биосинтез НАД может играть роль в выживании нейронов палочек и/или колбочек PR. В определенных вариантах, пониженные уровни НАД могут вызвать ухудшение митохондриальной функции в нейронах PR, изменения в метаболитах TCA цикла, и могут привести к смерти клеток и слепоте.

Делеция NAMPT может привести к смерти зрительного рецептора, потере нормальной структуры и функционирования сетчатки и потере зрения. В некоторых случаях, повреждение нейронов зрительного рецептора и их функции может быть обратимо при введении NMN, продукта ферментной реакции NAMPT. Здесь описаны способы введения NMN для восстановления уровней НАД в сетчатке. В некоторых вариантах, введение NMN может быть эффективным терапевтическим вмешательством при множестве дегенеративных заболеваний сетчатки.

Здесь представлены способы лечения, профилактики и снижения риска заболеваний, связанных с дисфункцией зрительного рецептора, включающих, без ограничений, возрастную дегенерацию желтого пятна (ВДЖП), наследственные и приобретенные заболевания сетчатки, такие как, без ограничений, пигментную дистрофию сетчатки (ПДС), дистрофию палочек и колбочек и врожденный амавроз Лебера (ВАЛ), включающие введение NMN субъекту. В определенных вариантах, введение NMN может быть эффективным вмешательством для профилактики и/или лечения редких дегенеративных заболеваний сетчатки, включающих, но не ограниченных ими, дистрофию палочек, дистрофию колбочек, пигментной дистрофии сетчатки, других наследственных дегенераций сетчатки, врожденного амавроза Лебера (ВАЛ) и приобретенных дегенераций сетчатки, таких как, но не ограниченных ими, возрастная дегенерация желтого пятна, дегенерация зрительного рецептора после отслойки сетчатки.

В некоторых вариантах, эти способы включают введение субъекту фармацевтически эффективного количества никотинамидмононуклеотида (NMN). В некоторых вариантах, фармацевтически эффективным количеством никотинамидмононуклеотида (NMN) может быть количество, эффективное для повышения уровней НАД в сетчатке.

Здесь описаны способы лечения дегенерации желтого пятна у субъекта. В некоторых вариантах, способы включают лечение нарушенных уровней НАД в сетчатке у субъекта, включая аномально низкие уровни НАД в сетчатке. Эти способы включают введение NMN субъекту. В некоторых вариантах, способы включают лечение дегенерации сетчатки у субъекта. В некоторых вариантах, способы включают лечение повреждения зрительного рецептора у субъекта. В некоторых вариантах, способы включают лечение дегенерации зрительного рецептора у субъекта.

В некоторых вариантах, способы включают лечение потери зрения, связанной с дегенерацией сетчатки у субъекта. В некоторых вариантах, способы включают лечение нарушенной структуры сетчатки у субъекта. В некоторых вариантах, способы включают повышение уровней НАД в сетчатке у субъекта.

В некоторых вариантах, способы включают снижение риска развития дегенерации желтого пятна у субъекта. В некоторых вариантах, способы включают снижение риска развития нарушенных уровней НАД в сетчатке субъекта. В некоторых вариантах, способы включают снижение риска развития дегенерации сетчатки у субъекта. В некоторых вариантах, способы включают снижение риска развития повреждения/дегенерации зрительного рецептора у субъекта. В некоторых вариантах, способы включают снижение риска развития потери зрения, связанной с дегенерацией сетчатки у субъекта. В некоторых вариантах, способы включают снижение риска развития нарушенной структуры сетчатки у субъекта.

В некоторых вариантах, способы включают лечение заболевания сетчатки у субъекта. В некоторых вариантах, заболеванием сетчатки, которое может быть лечено введением NMN, может быть пигментная дистрофия сетчатки (ПДС), врожденный амавроз Лебера (ВАЛ), дистрофия палочек, дистрофия колбочек, палочко-колбочковая дистрофия, колбочко-палочковая дистрофия, возрастная дегенерация желтого пятна, дегенерация зрительного рецептора после отслоения сетчатки или их сочетание.

Фармацевтические композиции

Соединения в соответствии с данным изобретением составляют с обычными носителями и наполнителями, которые могут быть

выбраны согласно обычной практике. Таблетки могут содержать наполнители, глиданты, наполнители, связующие агенты и подобные. Водные композиции готовят в стерильной форме, и если они предназначены для доставки отличной от перорального введения, обычно являются изотоническими. Все композиции необязательно содержат наполнители, такие как указаны в "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Наполнители включают аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты, хелатирующие агенты, такие как ЭДТК, углеводороды, такие как декстран, гидроксилалкилцеллюлозу, гидроксилалкилметилцеллюлозу, стеариновую кислоту и подобные. pH композиций может варьироваться от около 3 до около 11, но обычно бывает от около 7 до около 10.

Хотя возможно вводить активные ингредиенты отдельно, может быть предпочтительно представлять их в виде фармацевтических композиций. Композиции, для ветеринарного и медицинского применения, в соответствии с данным изобретением содержат, по крайней мере, один активный ингредиент, определенный выше, вместе с одним или более приемлемыми носителями и, необязательно, другими терапевтическими ингредиентами. Носитель (и) должны быть "приемлемыми" в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и физиологически безвредны для реципиента.

Композиции включают такие, которые подходят для следующих путей введения. Композиции могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, и могут быть получены любым способом, хорошо известным в области фармацевтики. Методики и композиции обычно описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.). Такие способы включают стадию объединения активного ингредиента с носителем, который составляет один или более необязательных ингредиентов. В общем, композиции получают однородным и тщательным объединением активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или обоими, с последующим, при необходимости, формованием продукта.

Композиции в соответствии с данным изобретением, подходящие для перорального введения, могут быть представлены как отдельные

единицы, такие как капсулы, крахмальные капсулы, или таблетки, каждая из которых содержит определенное количество активного ингредиента в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной или не водной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. Активный ингредиент может вводиться в виде болюса, электуария или пасты.

Таблетку получают прессованием или формованием, необязательно с одним или более дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены прессованием в подходящей машине активного ингредиента в свободнотекущей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующим агентом, смазывающим агентом, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки получают формованием в подходящей машине смеси порошкового активного ингредиента, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки могут необязательно иметь оболочку или насечки, и необязательно составлены так, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое выделение из них активного ингредиента.

Для инфекций глаза или других внешних тканей, например, рта и кожи, композиции предпочтительно наносят в виде местной мази или крема, содержащего активный ингредиент(ы) в количестве, например, от около 0,075 до около 20% масс./масс. (включая активный ингредиент(ы) в количестве от около 0,1% до около 20% с шагом около 0,1% масс./масс., например, около 0,6% масс./масс., около 0,7% масс./масс. и т.д.), предпочтительно, от около 0,2 до около 15% масс./масс., и наиболее предпочтительно, от около 0,5 до около 10% масс./масс. Если они составлены в виде мази, активные ингредиенты могут применяться либо с парафиновой, либо со смешиваемой с водой основой для мази. Альтернативно, активные ингредиенты могут быть составлены в крем с основой для крема масло-в-воде.

При желании, водная фаза основы для крема может включать, например, по крайней мере, около 30% масс./масс. многоатомного спирта, т.е., спирта, имеющего две или более гидроксильных группы, такого как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит,

сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль (включая PEG 400) и их смеси. Местные композиции желательно включают соединение, которое улучшают абсорбцию или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные области. Примеры таких улучшителей проникновения через кожу включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

Масляная фаза эмульсий в соответствии с данным изобретением может быть составлена из известных ингредиентов известным методом. Хотя фаза может содержать только эмульгатор (известный также как эмульгент), она желательно содержит смесь, по крайней мере, одного эмульгатора с жиром или маслом или обоими, жиром и маслом. Предпочтительно, гидрофильный эмульгатор включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Также предпочтительно включать и масло и жир. Вместе эмульгатор(ы) с или без стабилизатора(ов) составляют так называемый эмульгирующий воск, и воск вместе с маслом и жиром составляют так называемую эмульгирующую основу для мази, которая образует диспергированную в масле фазу кремообразных композиций.

Эмульгенты и стабилизаторы эмульсии, подходящие для применения в композиции в соответствии с данным изобретением, включают Tween™ 60, Span™ 80, цетостеариловый спирт, бензиловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат и лаурилсульфат натрия.

Выбор подходящих масел или жиров для композиции основан на достижении желаемых косметических свойств. Крем должен предпочтительно быть не жирным, не красящим и смываемым продуктом с подходящей консистенцией для того, чтобы избежать утечки из туб или других контейнеров. Могут применяться прямые или разветвленные моно- или диосновные алкиловые эфиры, такие как ди-изоадипат, изоцетилстеарат, диэфир пропиленгликоля кокосовых жирных кислот, изопропилмирилат, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексилпальмитат или смесь разветвленных сложных эфиров, известная как Crodamol CAP, где три последних являются предпочтительными сложными эфирами. Они могут применяться отдельно или в сочетании в зависимости от

желаемых свойств. Альтернативно, применяют жиры с высокой температурой плавления, такие как белый мягкий парафин и/или жидкий парафин или другие минеральные масла.

Фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением включают соединение в соответствии с данным изобретением вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или наполнителями, и необязательными другими терапевтическими агентами. Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, могут быть в любой форме, подходящей для предполагаемого способа введения. Если она предназначена для перорального введения, например, могут быть приготовлены таблетки, крахмальные капсулы, пастилки, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены согласно любому способу, известному в данной области техники для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, включая подсластители, вкусовые добавки, красители и консерванты, для получения приемлемого препарата. Приемлемы таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с не токсичным фармацевтически приемлемым наполнителем, который подходит для производства таблеток. Этими наполнителями могут быть, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция или натрия, лактоза, фосфат кальция или натрия; гранулирующие и разрыхляющие агенты, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, такие как крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть без оболочки, или могут быть покрыты известными методами, включая микроинкапсулирование, для задержки разложения и адсорбции в желудочно-кишечный тракт, с получением пролонгированного действия в течение более длительного периода. Например, может применяться замедляющий материал, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, отдельно или с воском.

Композиции для перорального применения также могут быть

представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, такой как арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

Водные суспензии в соответствии с данным изобретением содержат активный продукт(ы) в смеси с наполнителями, подходящими для производства водных суспензий. Такие наполнители включают суспендирующий агент, такой как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакант и аравийская камедь; и диспергирующие или смачивающие агенты, такие как природный фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации этиленоксида с неполным эфиром, полученным из жирной кислоты и гекситолового ангидрида (например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат). Водная суспензия также может содержать один или более консервантов, таких как этил- или н-пропил-п-гидроксibenзоат, один или более красящих агентов, один или более вкусовых агентов и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Масляные суспензии могут быть составлены суспендированием активного ингредиента в растительном масле, таком как арахисовое масло, оливковое масло, конопляное масло или кокосовое масло, и в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Пероральные суспензии могут содержать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как описаны выше, и вкусовые добавки могут быть добавлены для получения приемлемой пероральной композиции. Эти композиции могут быть законсервированы добавлением антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы в соответствии с данным изобретением, подходящие для приготовления водной суспензии

добавлением воды, обеспечивают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты представлены выше. Дополнительные наполнители, например, подсластители, вкусовые и красящие агенты, также могут присутствовать.

Фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением также могут быть в форме эмульсий масло-в-воде. Масляной фазой может быть растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, минеральное масло, такое как жидкий парафин, или их смесь. Подходящие эмульгирующие агенты включают природные камеди, такие как аравийская камедь и трагакант; природные фосфатиды, такие как соевый лецитин; сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот; гекситоловые ангидриды, такие как сорбитанмоноолеат; и продукты конденсации таких частичных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсия также может содержать подсластители и вкусовые добавки. Сиропы и эликсиры могут быть составлены с подсластителями, такими как глицерин, сорбит или сахароза. Такие композиции также могут содержать смягчительное средство, консервант, вкусовой или красящий агент.

Фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением могут быть в форме стерильного препарата для инъекций, такого как стерильная водная или масляная суспензия для инъекций. Эта суспензия может быть составлена в соответствии с известным уровнем техники с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые указаны выше. Стерильные препараты для инъекций также могут включать стерильный раствор или суспензию для инъекций в не токсичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, таком как раствор в 1,3-бутандиоле, или получены в виде лиофилизированного порошка. Применяемые приемлемые носители и растворители включают воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла могут обычно применяться в качестве растворителя или

суспендирующей среды. Для этой цели применяют любое легкое нелетучее масло, включая моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, могут также применяться при получении препаратов для инъекций.

Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с носителем с получением стандартной лекарственной формы, варьируется в зависимости от лечимого субъекта и конкретного способа введения. Например, композиция с замедленным высвобождением, предназначенная для перорального введения человеку, может содержать от приблизительно 1 до приблизительно 1000 мг активного продукта, объединенного с подходящим и удобным количеством носителя, которое может варьироваться от около 5% до около 95% от общей массы композиции (масса:масса). Фармацевтическая композиция может быть получена для так, чтобы обеспечивать легко измеримые количества для введения. Например, водный раствор для внутривенного вливания может содержать от около 3 до около 500 мкг активного ингредиента на миллилитр раствора для того, чтобы осуществлять вливание подходящего объема со скоростью около 30 мл/час.

Композиции, подходящие для местного введения в глаз, также включают глазные капли, где активный ингредиент растворен или суспендирован в подходящем носителе, особенно водном растворителе для активного ингредиента. Активный ингредиент предпочтительно присутствует в таких композициях в концентрации от около 0,5 до около 20%, преимущественно, от около 0,5 до около 10%, и особенно, около 1,5% масс./масс.

Композиции, подходящие для местного введения в рот, включают пастилки, содержащие активный ингредиент во вкусовой основе, обычно сахарозе и аравийской камеди или трагаканте; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь; и ополаскиватели для рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Композиции для ректального введения могут быть представлены в виде суппозиториев с подходящей основой, содержащей, например, масло какао или салицилат.

Композиции, подходящие для внутрилегочного или назального введения имеют размер частиц, например, в интервале от около 0,1 до около 500 микронов, например, около 0,5, около 1, около 30 или около 35 микронов, и т.д., и ее вводят быстрой ингаляцией через носовой ход или ингаляцией через рот так, чтобы добраться до альвеолярных мешочков. Подходящие композиции включают водные или масляные растворы активного ингредиента. Композиции, подходящие для аэрозольного или сухого порошкового введения могут быть получены обычными методами, и могут доставляться другими терапевтическими агентами.

Композиции, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих, в дополнение к активному ингредиенту, такие носители, которые считаются подходящими в данной области техники.

Композиции, подходящие для парентерального введения, включают водные и не водные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты и растворенные вещества, которые желают композицию изотонической к крови предполагаемого реципиента; и водные и не водные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загущающие агенты.

Композиции представлены в однодозных и многодозных контейнерах, например, запечатанных ампулах и флаконах, и могут храниться а высушенном вымораживанием (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, воды для инъекций, непосредственно перед применением. Приготовленные для немедленного приема растворы и суспензии для инъекций получают из стерильных порошков, гранул и таблеток описанного выше типа. Предпочтительными стандартными лекарственными формами являются такие, которые содержат суточную дозу или единичную суточную субдозу, как цитировано выше, или ее подходящую часть, активного ингредиента.

Необходимо понимать, что кроме указанных выше ингредиентов композиции в соответствии с данным изобретением могут включать другие агенты, обычные в данной области техники, имеющие

отношение к рассматриваемому типу композиции, например, композиции для перорального введения могут включать вкусовые добавки.

В изобретении также представлены ветеринарные композиции, содержащие, по крайней мере, один активный ингредиент, определенный выше, вместе с ветеринарным носителем.

Ветеринарными носителями являются материалы, применяемые для целей введения композиции, и они могут быть твердыми, жидкими или газообразными материалами, которые во всем остальном инертны или приемлемы в ветеринарии и совместимы с активным ингредиентом. Такие ветеринарные композиции могут вводиться перорально, парентерально или любым другим желаемым путем.

Соединения в соответствии с данным изобретением применяют для получения фармацевтических композиций с контролируемым выделением, содержащих, в качестве активного ингредиента, одно или более соединений в соответствии с данным изобретением ("композиции с контролируемым выделением"), в которых выделение активного ингредиента контролируется и регулируется для получения менее частого дозирования или для улучшения фармакокинетического или токсического профиля данного активного ингредиента.

Эффективная доза активного ингредиента зависит, по крайней мере, от природы лечимого состояния, токсичности, того, применяют ли соединение профилактически (более низкие дозы) или против активного заболевания или расстройства, способа доставки и фармацевтической композиции, и определяется клиницистом с применением обычных исследований с увеличением дозы. Можно ожидать, что она составит от около 0,0001 до около 100 мг/кг массы тела в сутки; обычно, от около 0,01 до около 10 мг/кг массы тела в сутки; более обычно, от около 0,01 до около 5 мг/кг массы тела в сутки; наиболее обычно, от около 0,05 до около 0,5 мг/кг массы тела в сутки. Например, суточная потенциальная доза для взрослого человека с массой тела приблизительно 70 кг будет варьироваться от около 1 мг до около 1000 мг, предпочтительно, от около 5 мг до около 500 мг, и может иметь форму однократной или многократных доз.

Способы введения

Одно или более соединений в соответствии с данным изобретением (далее названные активные ингредиенты) вводят любым путем, подходящим для лечимого состояния. Подходящие пути включают пероральный, ректальный, назальный, местный (включая буккальный и сублингвальный), вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и подобные. Должно быть понятно, что предпочтительный путь может варьироваться, например, в зависимости от состояния реципиента. Преимуществом соединений в соответствии с данным изобретением является то, что они перорально биодоступны и могут быть введены перорально.

Хотя представленное выше письменное описание изобретения позволяет специалисту в данной области техники осуществлять и применять то, что в данный момент считается наилучшим способом осуществления, специалист поймет и примет существование вариантов, сочетаний и эквивалентов определенного варианта, способа и примеров. Поэтому изобретение не должно быть ограничено описанным выше вариантом, способом и примерами, но всеми вариантами и способами в пределах объема и сути изобретения.

Если не указано иначе, все числа, выражающие количества ингредиентов, свойства, такие как молекулярная масса, условия реакции и так далее, применяемые в описании и формуле изобретения, должны пониматься как модифицируемые во всех случаях термином "около." Следовательно, если не указано обратное, численные параметры, представленные здесь, в описании ниже и формуле изобретения, являются приблизительными и могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые должны быть получены в соответствии с данным изобретением. По крайней мере, и не как попытка ограничить применение доктрины эквивалентов объемом формулы изобретения, каждый численный параметр, по крайней мере, должен рассматриваться в свете множества представленных значимых чисел и с применением обычных методов округления.

Должно быть понятно, что везде, где указаны значения и интервалы, представленные здесь, все значения и интервалы, включенные в эти значения и интервалы, включены в объем данного изобретения. Более того, все значения, которые попадают в эти интервалы, а также верхние и нижние пределы интервала значений, также рассматриваются в данной заявке.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПО ССЫЛКАМ

Все патенты США и опубликованные заявки на патенты США и РСТ и не патентная литература, указанные в данном описании, включены сюда в качестве ссылок до той степени, в которой каждый независимый патент и публикация определенно и индивидуально включены сюда в качестве ссылки.

ПРИМЕРЫ

Специалист в данной области техники поймет или сможет удостовериться с помощью не более чем обычных экспериментов, в существовании множества эквивалентов определенным методикам, вариантам, пунктам формулы изобретения и примерам, описанным здесь. Такие эквиваленты считаются включенными в объем данного изобретения и покрываются представленной формулой изобретения. Например, должно быть понятно, что модификации условий реакции, включая, но не ограничиваясь ими, время реакции, размер/объем реакции и экспериментальные реагенты, такие как растворители, катализаторы, давление, атмосферные условия, например, атмосфера азота, и восстанавливающие/окисляющие агенты, с известными в данной области техники альтернативами и с помощью не более чем обычных экспериментов, включены в объем данной заявки.

Следующие примеры приведены для того, чтобы предоставить специалистам в данной области техники полное раскрытие и описание того, как получать и использовать соединения и способы в соответствии с данным изобретением, и не ограничивают объем того, что изобретатель (и) считает (ют) изобретением.

Перечисление списка элементов в любом определении переменной здесь включает определения этой переменной как любого отдельного элемента или сочетания (или подсочетания) перечисленных элементов. Перечисление вариантов здесь включает этот варианта как любой отдельный вариант или в сочетании с

любыми другими вариантами или их частями.

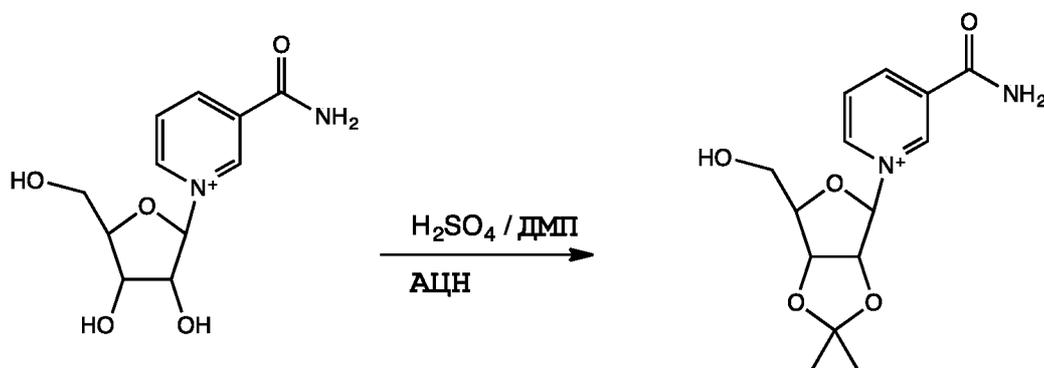
Если не указано иначе, исходные материалы для синтеза, описанного здесь, получают из коммерческих источников или известными методами синтеза, и применяют без дальнейшей очистки.

Аналитические методы

ЖХ/МС данные получают на Agilent 1260 Infinity System, оборудованной Model 1260 ELSD and DAD и Model 6120 Quadrupole Mass Detector. ВЭЖХ анализы проводят с применением либо Waters Atlantis C₁₈ (100×4,6 мм, 3 мкм 100 Å) с применением градиента 10 мМ NH₄OAc и метанола, либо Agilent Poroshell EC-C₁₈ (4,6×50 мм, 2,7 мкм) с применением градиента 0,1% муравьиной кислоты в воде и ацетонитрила. ЯМР спектр получают на ЯМР спектрометре Bruker BioSpin 500MHz Avance III Digital. Протонный спектр записывают в ч./млн. и относят к TMS и ³¹P спектру (122 МГц) относительно 85% ортофосфорной кислоты в качестве внутренней ссылки. Материалы получают из коммерческих источников и применяют без очистки. Все растворители имеют степень очистки для ВЭЖХ или являются безводными, как указано ниже.

Пример 1: Трифторацетат 1-((2R,3R,4S)-5-(((4-(3-хлорфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-1λ⁴-пиридин-3-карбоксамид (Соединение 1)

Пример 1А: (трифлат 3-карбамоил-1-(6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро [3,4-d] [1,3] диоксол-4-ил) пиридин-1-ия)

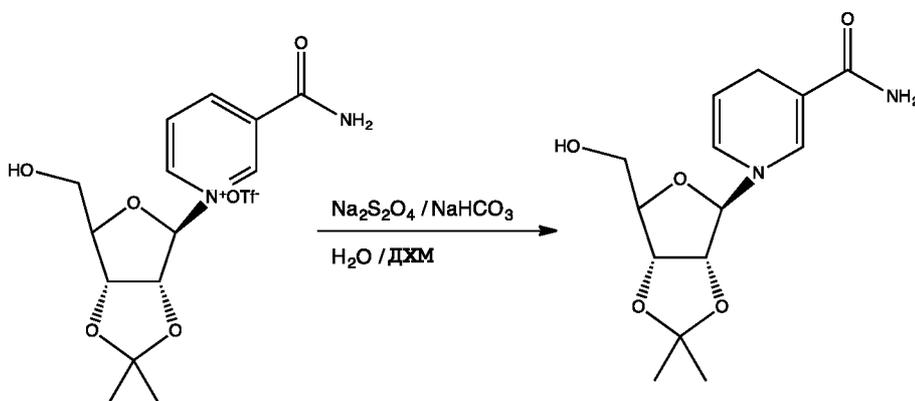


500 мл 3-горлую колбу, под азотом, загружают 110 мл АЦН. Растворитель охлаждают на льду до 0–5°C и обрабатывают 1,2 мл серной кислотой. Через 5 минут, раствор обрабатывают 28 г (269 ммоль) 2,2-диметоксипропана. Затем раствор обрабатывают 13,65 г

(33,7 ммоль) трифлата никотинамидрибозид (Sauve et al., WO 2007/061798) и реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и отслеживают ЖХ. Через 20 минут темный раствор охлаждают на бане лед-вода и обрабатывают 2,73 г (25,7 ммоль) карбоната натрия и 5 мл воды. После перемешивания в течение 20 минут, смесь фильтруют для удаления оставшегося твердого карбоната, и фильтрат выпаривают с получением 19 г темно-красной пены. Валовую пробу растворяют в 200 мл MeOH и обрабатывают, при перемешивании, 50 мл воды. При этой концентрации полностью растворенный продукт становится слегка мутным. Смесь обрабатывают 45 г угля и выдерживают при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь фильтруют через Целит, который промывают MeOH, и фильтрат выпаривают с получением мутной жидкости. Жидкость разбавляют ~30 мл АЦН до получения прозрачного раствора, который замораживают и лиофилизируют с получением 11,4 г трифлата 3-карбамоил-1-(6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро [3,4-d] [1,3] диоксол-4-ил) пиридин-1-ия, в виде бледно-желтого твердого вещества (76%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,2 (с, 1H); 8,9 (д, 1H); 8,7 (д, 1H); 8,0 (кв, 1H); 6,0 (д, 1H); 4,9 (дд, 1H); 4,7 (д, 1H); 4,6 (ш с, 1H); 3,8 (дд, 1H); 3,6 (дд, 1H); 1,4 (с, 3H); 1,2 (с, 3H).

Пример 1В: 1-((3aR,4R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро [3,4-d] [1,3] диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид



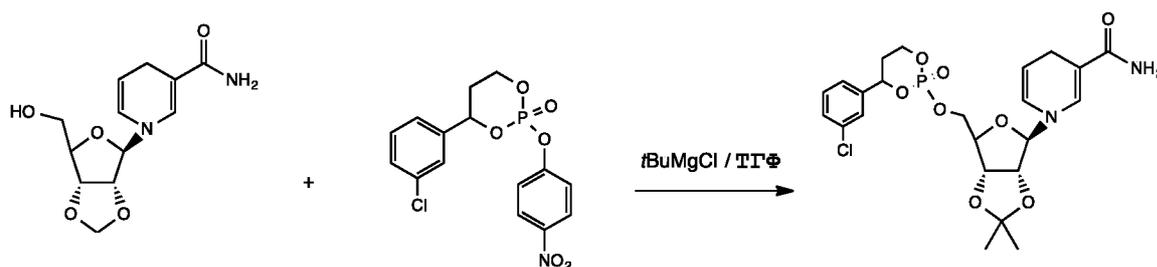
В 3 л колбу загружают раствор 55 г (124 ммоль) 3-карбамоил-1-(6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро [3,4-d] [1,3] диоксол-4-ил) пиридин-1-ия в 1 л ДХМ. Раствор обрабатывают 1,5 л H_2O и дегазируют барботированием через него аргона в

течение 20 минут. Энергично перемешиваемую смесь охлаждают на ледяной бане и обрабатывают 52 г (618 ммоль) NaHCO_3 , затем 108 г (618 ммоль) дитионита натрия добавляют порциями для контроля вспенивания.

После завершения добавления, смесь нагревают до комнатной температуры. Через три часа добавляют еще 20 г дитионита натрия и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Два слоя разделяют, и водный слой экстрагируют 250 мл ДХМ (2×). Объединенный ДХМ слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и десорбируют с получением 27,3 г неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией с градиентом 0–6% MeOH в ДХМ. Объединенные фракции продукта выпаривают с получением 9,1 г 1-((3aR, 4R, 6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид в виде бледного твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,2 (д, 1H); 6,0 (дд, 1H); 5,6 (ш с, 2H); 4,9 (дд, 1H); 4,8 (м, 2H); 4,6 (дд, 1H); 1,6 (с, 3H); 1,4 (с, 3H).

Пример 1С: 1-((3aR, 4R, 6aR)-6-(((4-(3-хлорфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид



250 мл круглодонную колбу помещают в инертную атмосферу аргона и туда загружают 2 г (6,75 ммоль) 1-((3aR, 4R, 6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид. Под аргоном ацетонид растворяют в 75 мл сухого ДМФ и обрабатывают 10,1 мл хлоридом трет-бутилмагния (10,1 ммоль; 1М в ТГФ) и перемешивают в течение 30 минут. Реакционную смесь обрабатывают раствором 2,74 г (7,42 ммоль) 2-оксида (±)-4-(3-хлорфенил)-2-(4-нитрофенокси)-1,3,2-

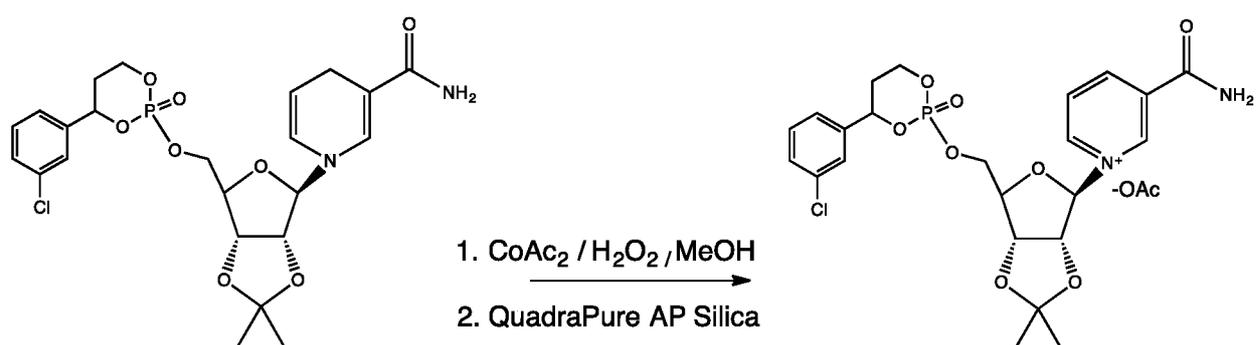
диоксафосфинана (Erion, *et al.*, *JACS*, **126**, 5154 (2004)) в 15 мл безводного ДМФ, и реакционную смесь нагревают до 45°C и перемешивают. Реакцию отслеживают ЖХ и завершают в течение 3,5 часов. Темный раствор охлаждают до комнатной температуры, десорбируют, со-выпаривают с 2× АЦН и сушат в высоком вакууме с получением 7,3 г в виде темного полутвердого вещества. Этот продукт очищают флэш-хроматографией на двуокиси кремния с градиентом 0-10% MeOH в ДХМ. Объединенные фракции выпаривают досуха в высоком вакууме с получением 1,51 г 1-((3aR, 4R, 6aR)-6-(((4-(3-хлорфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид в виде бледно-желтого твердого вещества (42%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,3 (м, 4H); 7,1 (с, 1H); 5,8 (т, 1H); 4,8 (т, 1H); 4,4 (м, 3H); 4,1 (м, 1H); 3,1 (д, 1H); 2,1 (м, 2H); 1,5 (с, 3H); 1,3 (с, 3H).

^{31}P (CDCl_3): -4,1 и -4,4 ч./млн.

МС (ЭР-АФИ⁺) m/z M=526 (M⁺)

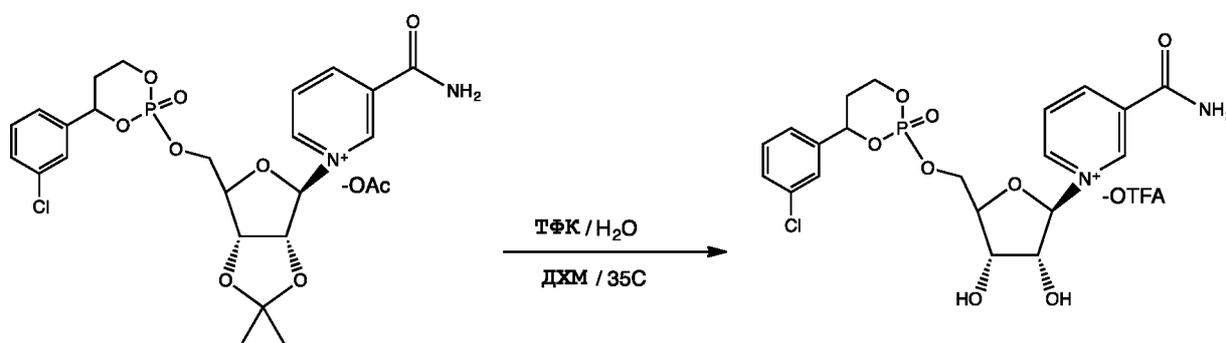
Пример 1D: 1-((3aR, 4R, 6aR)-6-(((4-(3-хлорфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1λ⁴-пиридин-3-карбоксамид



В 250 мл колбу загружают 1,5 г (2,8 ммоль) 1-((3aR, 4R, 6aR)-6-(((4-(3-хлорфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид и растворяют в 60 мл MeOH. Раствор обрабатывают 709 мг (2,8 ммоль) $\text{CoAc}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и перемешивают до растворения. Полученный раствор обрабатывают 1,0 мл 30%

водной H_2O_2 , и смесь перемешивают при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ВЭЖХ и приблизительно завершают через 90 минут. Смесь обрабатывают еще 50 мкл перекиси водорода, и реакцию завершают через 3,5 часа. Раствор обрабатывают 7,5 г смолы QuadraSil AP и 5 мл воды и перемешивают при комнатной температуре for 45 минут. Смолу фильтруют и промывают 75 мл 2:1 MeOH- H_2O . Фильтрат десорбируют для удаления большей части MeOH, замораживают и лиофилизируют с получением 1,44 г 1-((3*aR*, 4*R*, 6*aR*)-6-(((4-(3-хлорфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)-1 λ^4 -пиридин-3-карбоксамид в виде темного полутвердого вещества. Неочищенный продукт применяют сразу в следующей реакции. МС (ЭР-АФИ⁺) $m/z=526$ (M⁺)

Пример 1Е: Трифторацетат 1-((2*R*, 3*R*, 4*S*)-5-(((4-(3-хлорфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-1 λ^4 -пиридин-3-карбоксамид (Соединение 1)



В 100 мл колбу загружают раствор 1,44 г ацетата 1-((3*aR*, 4*R*, 6*aR*)-6-(((4-(3-хлорфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)-1 λ^4 -пиридин-3-карбоксамид (2,45 ммоль, 1 \times) в 15 мл ДХМ. Этот раствор обрабатывают 15 мл 90% ТФК/ H_2O , и полученный раствор перемешивают при 35 $^\circ\text{C}$. Реакцию завершают через 3 ч. Растворитель десорбируют, и остаток со-выпаривают из 2 \times 10 мл ацетонитрила и затем сушат в высоком вакууме, с получением 1,83 г в виде темного масла. Это масло очищают на двуокиси кремния с применением 10% MeOH в ДХМ, содержащем 1% муравьиной кислоты и 2% воды.

Объединенные фракции продукта десорбируют и со-выпаривают из 2×5 мл воды для удаления остаточной муравьиной кислоты. Остаток замораживают и лиофилизируют с получением 769 мг 1-((2*R*, 3*R*, 4*S*)-5-(((4-(3-хлорфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-1λ⁴-пиридин-3-карбоксамид в виде соли трифторуксусной кислоты, 769 мг в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (45% выход за 2 стадии). ЖХ показывает два пика, соответствующих диастереомерам.

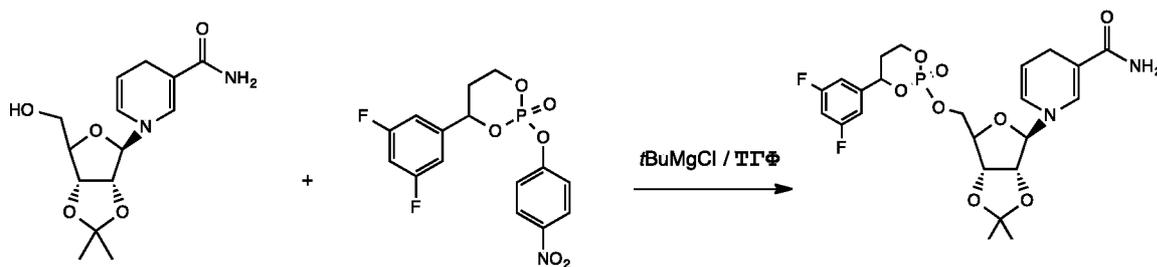
¹H ЯМР (АЦН-d₃ и D₂O): δ 9,3 (м, 1H); 9,1 (м, 1H); 8,9 (м, 1H); 7,3 (м, 4H); 6,1 (м, 1H); 5,6 (м, 1H); 4,6-4,4 (м, 5H); 2,2-1,9 (м, 2H).

³¹P (АЦН-d₃ и D₂O): -3,6 и -5,3 ч./млн.

МС (ЭР-АФИ⁺) m/z=485 (M⁺).

Пример 2: Трифторацетат 1-((2*R*, 3*R*, 4*S*)-5-(((4-(3,5-дифторфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-1λ⁴-пиридин-3-карбоксамид (Соединение 2)

Пример 2А: 1-((3*aR*, 4*R*, 6*aR*)-6-(((4-(3,5-дифторфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид



В 250 мл круглодонную колбу загружают 1,1 г (3,71 ммоль) 1-((3*aR*, 4*R*, 6*aR*)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид и промывают азотом. Ацетонид растворяют в 40 мл сухого ДМФ и обрабатывают 5,57 мл (5,57 ммоль) хлорида трет-бутилмагния (1М в MeTHF) и перемешивают в течение 30 минут, затем обрабатывают раствором 1,59 г (4,08 ммоль) 2-оксида (±)-4-(3,5-дифторфенил)-2-(4-нитрофенокси)-1,3,2-диоксафосфинана (Erion, et al., JACS, 126, 5154 (2004)) в 10 мл сухого ДМФ. Раствор нагревают до 45°C и

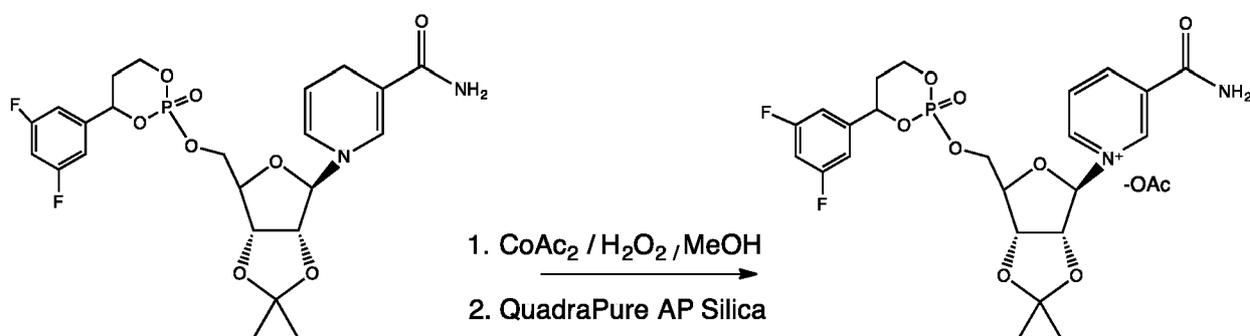
перемешивают в течение двух часов и затем при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель десорбируют с получением масла, которое помещают в АЦН и со-выпаривают (3×25 мл). Остаток помещают в высокий вакуум с получением 3,73 г 1-((3*aR*, 4*R*, 6*aR*)-6-(((4-(3,5-дифторфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид в виде оранжевого твердого вещества.

¹H ЯМР (АЦН-*d*₃): δ 7,0-6,9 (м, 3H); 6,9 (м, 1H); 6,0 (м, 1H); 5,6 (м, 1H); 4,9 (м, 1H); 4,75 (м, 1H); 4,70 (м, 1H); 4,3 (м, 2H); 4,07 (м, 1H); 3,0 (м, 2H); 2,3-2,2 (м, 2H); 1,5 (с, 3H); 1,3 (с, 3H).

³¹P ЯМР (АЦН-*d*₃): 4,3 и -4 5 ч./млн.

МС (ЭР-АФИ⁺) *m/z*=529 (M+H⁺).

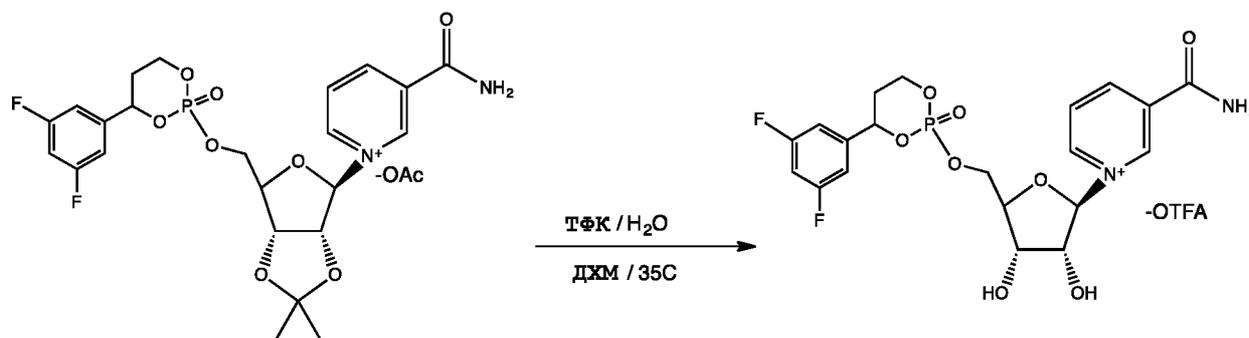
Пример 2В: ацетат 1-((3*aR*, 4*R*, 6*aR*)-6-(((4-(3,5-дифторфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)-1λ⁴-пиридин-3-карбоксамид



В 250 мл колбу загружают 1,25 г (2,36 ммоль) 1-((3*aR*, 4*R*, 6*aR*)-6-(((4-(3,5-дифторфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид и растворяют в растворе 589 мг (2,36 ммоль) CoAc₂·4H₂O в 55 мл MeOH и охлаждают на ледяной бане. Полученный раствор обрабатывают 300 мкл 30% водной H₂O₂, и смесь перемешивают при 0°C и затем нагревают до комнатной температуры и реакцию отслеживают ВЭЖХ. После развития ~30% в течение 2 часов, темный раствор обрабатывают дополнительными 300 мкл перекиси, затем еще 325 мкл в течение следующего часа. Реакционную смесь обрабатывают 5 г

смолы Quadrapure AP для захвата двуоксида кремния, которую суспендируют в 10 мл MeOH, и 10 мл воды и перемешивают в течение 45 минут. Смолу удаляют фильтрацией и промывают MeOH и водой, и фильтрат замораживают и лиофилизируют с получением 1,36 г ацетата 1-((3aR, 4R, 6aR)-6-(((4-(3,5-дифторфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1λ⁴-пиридин-3-карбоксамид в виде темного твердого вещества. Неочищенный продукт применяют сразу на следующей стадии.

Пример 2С: Трифторацетат 1-((2R, 3R, 4S)-5-(((4-(3,5-дифторфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-1λ⁴-пиридин-3-карбоксамид (Соединение 2)



В 100 мл колбу загружают 1,38 г ацетата (2,3 ммоль) 1-((3aR, 4R, 6aR)-6-(((4-(3,5-дифторфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1λ⁴-пиридин-3-карбоксамид и растворяют 20 мл ДХМ. Раствор обрабатывают 20 мл 90% ТФК/10% H₂O и перемешивают при 35°C в течение 90 минут. Растворитель удаляют *in vacuo* и остаток со-выпаривают из АЦН (2×), затем сушат в высоком вакууме с получением 1,78 г в виде темного твердого вещества. Твердое вещество очищают флэш-хроматографией с применением 15% MeOH в ДХМ, содержащем 2% воды и 1% муравьиной кислоты. Объединенные фракции продукта десорбируют до масла и со-выпаривают из воды (2×) для удаления остаточной муравьиной кислоты. Продукт замораживают и лиофилизируют с получением 811 мг трифторацетата 1-((2R, 3R, 4S)-5-(((4-(3,5-дифторфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-

ил) $-1\lambda^4$ -пиридин-3-карбоксамид в виде беловатого твердого вещества (58%).

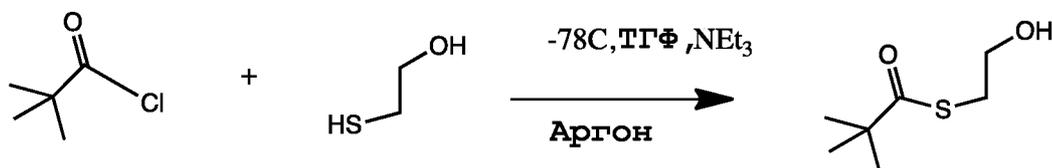
^1H ЯМР (D_2O): δ 9,4 (д, 1H); 9,2 (т, 1H); 8,9 (дд, 1H); 8,2 (м, 1H); 7,0 (м, 3H); 6,25 (м, 1H); 5,7 (дд, 1H); 4,7 (м, 3H); 4,5 (м, 2H); 4,4 (м, 1H); 2,4 (м, 2H).

^{31}P ЯМР (D_2O): -3,8 и -4,1 ч./млн.

МС (ЭР-АФИ⁺) $m/z=487$ (M⁺)

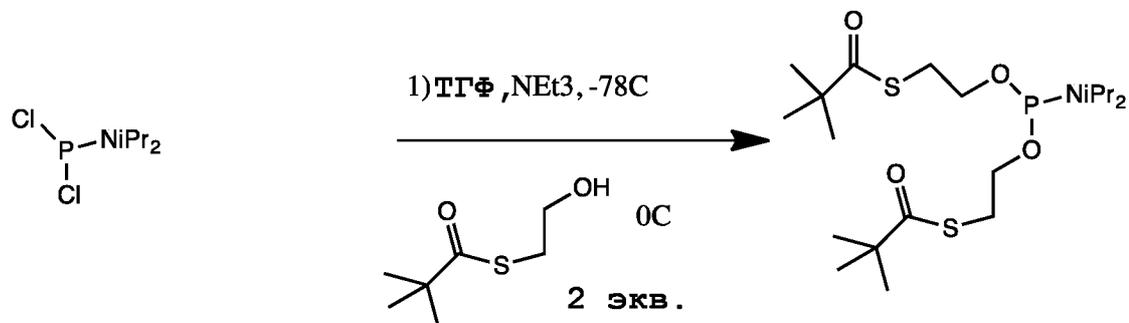
Пример 3: Трифторацетат 2,2-диметилпропантаноата S-(1-(((5-(3-карбамоилпиридин-1(4H)-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) (2-(пивалоилтио) этокси) фосфорил) окси) этан-2-ила)
(Соединение 3)

Пример 3А: Тиопивалоат S-(2-гидроксетила)



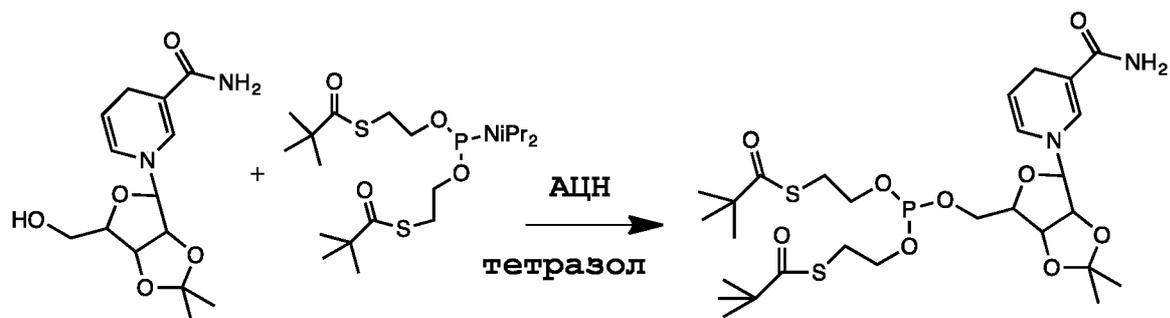
Это соединение получают с 86% выходом по методике из Lefebvre et al. *J. Med. Chem.* 1995, 38, 3941-3950.

Пример 3В: N,N-диизопропилфосфорамидит бис(S-пивалоил-2-тиоэтил)



Это соединение получают по методике из Lefebvre et al, *J. Med. Chem.* 1995, 38, 3941-3950. (89,6%)

Пример 3С: Бис SATE (P3)NMNH ацетонид: бис(2,2-диметилпропантаноат) S, S'-(((6-(3-карбамоилпиридин-1(4H)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуран[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил) метокси) фосфандиил) бис(окси) бис(этан-2,1-диила)



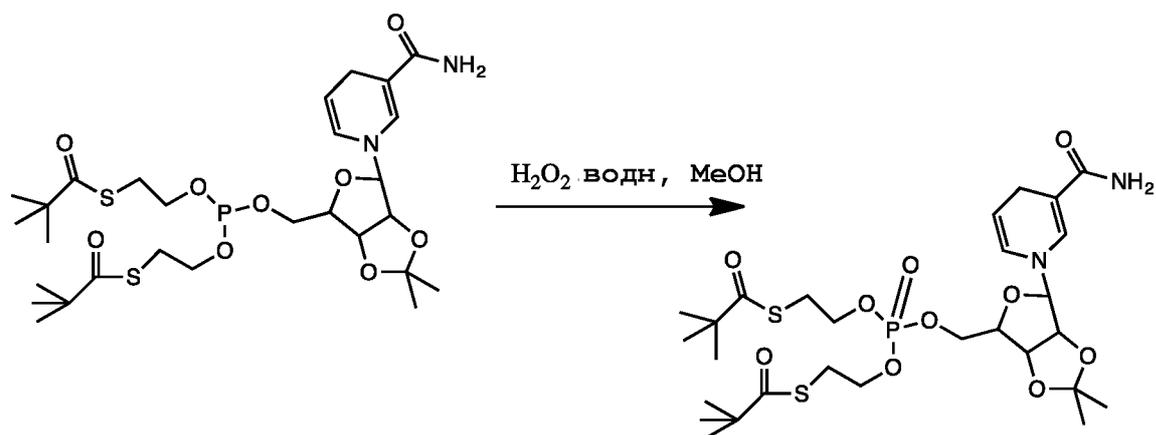
1-((3aR, 4R, 6aR)-6-(Гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид, полученный согласно Примеру 1В, (0,541 г, 1,82 ммоль) в сухой 25 мл одногорлой круглодонной колбе. Добавляют сухой АЦН (1 мл), раствор быстро перемешивают и затем выпаривают с получением желтой пены. Добавляют сухой АЦН (5 мл), перемешивают, затем добавляют бис(S-пивалоил-2-тиоэтил) N,N-диизопропилфосфорамидит (850 мг, 1,88 ммоль). Этот раствор охлаждают до -20°C в течение 5 мин, затем по каплям добавляют тетразол в АЦН (0,45 молярный, 2,71 мл, 1,22 ммоль). Холодную баню удаляют, и реакционную смесь нагревают до КТ и оставляют взаимодействовать в течение ночи. Добавляют еще 0,7 мл раствора тетразола, и реакция проходит еще 1,5 ч при КТ. Растворитель удаляют в вакууме. Добавляют растворы дегазированного водного NaHCO_3 (5 мл) и дихлорметана (5 мл). Раствор энергично перемешивают, затем разделяют. ДХМ фазу сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме с получением 0,610 г желтого стекла. Выход 52%.

^1H ЯМР (CDCl_3) ч./млн. 7,13 (1H, м), 6,01 (1H, м), 5,30 (шс, 2H), 4,88 (м, 2H), 4,71 (м, 1H), 4,65 (м, 1H), 4,14 (м, 1H), 4,05-3,9 (м, 6H), 3,15-3,0 (м, 4H), 1,58 (с, 3H), 1,37 (с, 3H)

^{31}P (CD_3OD) 140,02 ч./млн.

МС (ИЭР+) $m/z=649$ (M+H)

Пример 3D: Бис SATE сложный эфир (P5) NMNH ацетонид: бис(2,2-диметилпропантаноат) S,S'-((((6-(3-карбамоилпиридин-1(4H)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил) метокси) фосфордиил) бис(окси) бис(этан-2,1-дила))



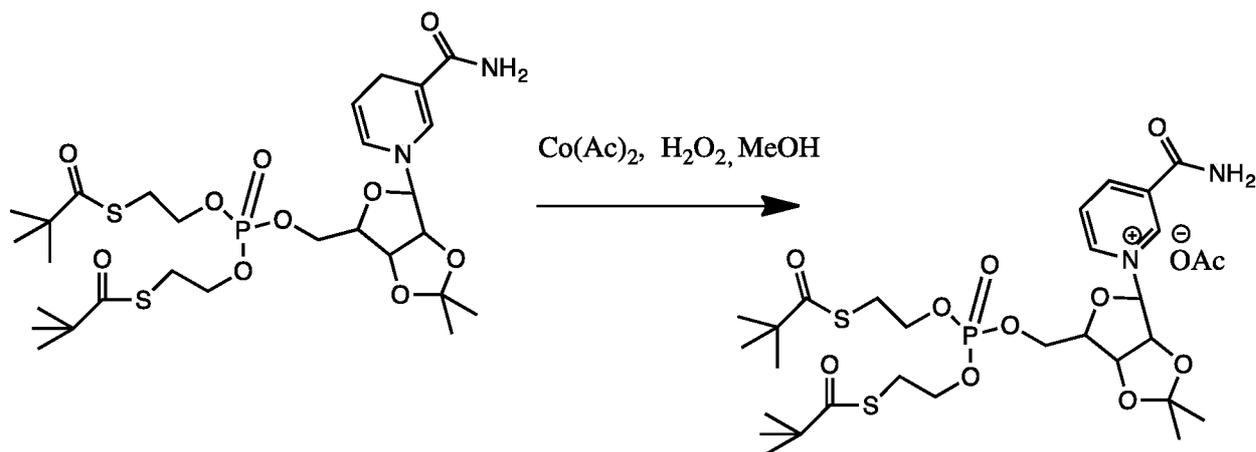
Бис SATE (P3) NMNH ацетонид (2,19 г, 3,38 ммоль) растворяют в сухом MeOH (7 мл) в 50 мл 14/20 одногорлой круглодонной с магнитной мешалкой. Колбу помещают на баню лед/вода и охлаждают в течение 5 минут. Добавляют перекись водорода (30% раствор в воде) (325 мкл, 358 мг, 3,18 ммоль, 0,94 экв.), и реакцию отслеживают ТСХ (5% MeOH/ДХМ). Реакционную смесь концентрируют в вакууме, растворяют в ДХМ, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением 2,71 г стекла. Его растворяют в ДХМ и очищают на 15 г силикагеля (Baker), элюируя ДХМ (100 мл), 1% MeOH/ДХМ (200 мл) и 3% MeOH/ДХМ (200 мл). Подходящие фракции собирают с получением 1,42 г (63%) продукта.

¹H ЯМР(CDCl₃) 7,08 (шс, 1H), 5,90 (м, 1H), 5,33 (шс, 2H), 4,89-4,71 (м, 2H), 4,71-4,68(м, 1H), 4,68-4,62 (м, 1H), 4,30-4,10 (м, 7H), 3,20-3,10 (м, 6H), 1,56 (шс, 3H), 1,36 (шс, 3H), 1,25 (шс, 18H).

³¹P(CD₃OD) -1,01 ч./млн.

МС (ИЭР+) m/z=665 (M+H⁺)

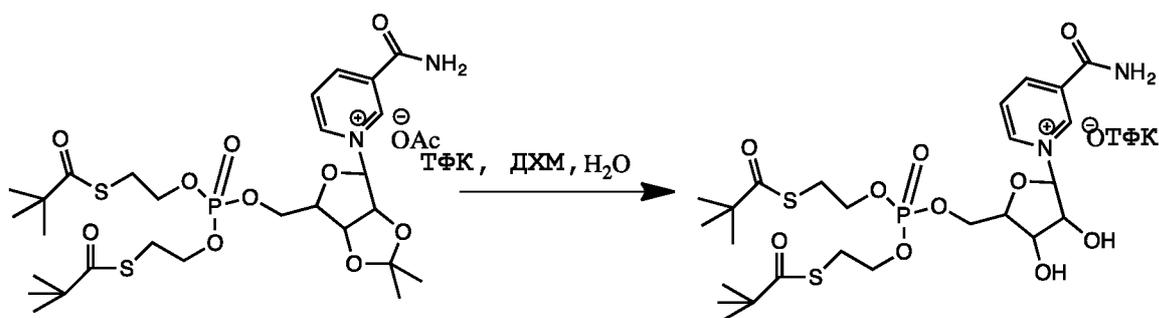
Пример 3Е: Бис SATE сложный эфир NMN ацетонид ацетат: ацетат 1-(6-(((бис(2-(пивалоилтио)этокси)фосфорил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-3-карбамоилпиридин-1-ия



Бис SATE сложный эфир (P5) NRH ацетонид (1,40 г, 2,10 ммоль) помещают в 100 мл 1-горлую круглодонную колбу с магнитной мешалкой и помещают под N₂. Сухой MeOH (6 мл) добавляют через шприц с получением желтого раствора. Добавляют тетрагидрат ацетата кобальта (0,525 г, 2,10 ммоль), и реакционную смесь перемешивают с получением бордового раствора. Раствор охлаждают на бане лед/вода, затем постепенно добавляют перекись водорода (30% раствор, 895 мг, 8,69 ммоль, 4,14 экв.), пока ТСХ (5% MeOH/ДХМ) не покажет завершение реакции. После добавления H₂O₂ реакционная смесь принимает оливковый цвет. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и растворяют в ДХМ. Этот раствор промывают водой (немного насыщенный раствор NaCl применяют для того, чтобы помочь сформироваться слоям). ДХМ фазу сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют до зеленой пены (1,41 г). ВЭЖХ подтверждает превращение исходного материала в новое вещество, МС подтверждает идентичность. МС (ИЭР+) m/z=663 (M+)

Этот продукт применяют сразу в реакции Примера 3F.

Пример 3F: Бис SATE сложный эфир NMN Трифторацетат:
Трифторацетат 1-(5-(((бис(2-
(пивалоилтио)этокси)фосфорил)окси)метил)-3,4-
дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-3-карбамоилпиридин-1-ия
(Соединение 3)



Бис SATE сложный эфир NMN ацетонид ацетат (1,41 г, 1,95 ммоль) растворяют в 15,6 мл трифторуксусной кислоты, 17 мл дихлорметана и 1,4 мл воды и перемешивают при 35°C в течение 1,5 ч. Смесь концентрируют в вакууме и со-выпаривают с ацетонитрилом (3×). Полученное стекло растворяют в ДХМ и помещают в 10 г колонку с силикагелем и элюируют ДХМ (100 мл), 1% MeOH/ДХМ (150 мл), 3% MeOH/ДХМ (100 мл), 10% MeOH/ДХМ (150 мл), затем 30% MeOH/ДХМ (200 мл). Это дает 810 мг цветного стекла, которое растворяют в MeOH (+ немного воды) и обрабатывают смолой Quadra-Sil (5 г) и перемешивают в течение 15 мин. Фильтрация и промывание смолы MeOH дают фильтрат, который концентрируют в вакууме с получением 758 мг стекла чайного цвета.

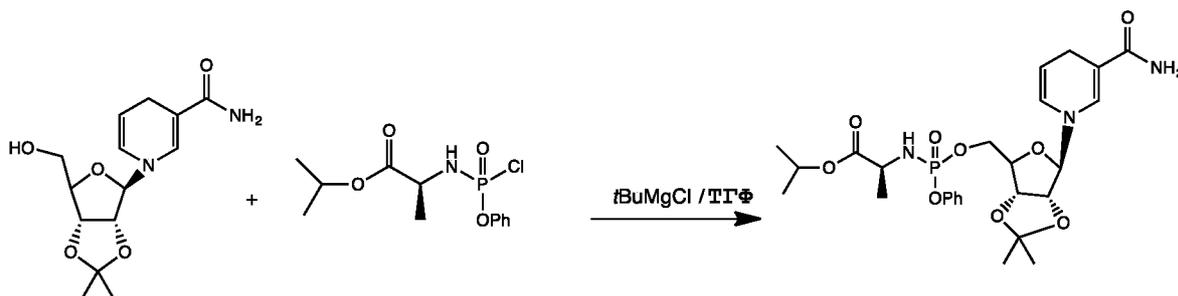
^1H ЯМР (D_2O): ч./млн. 9,38 (шс, 1H), 9,14 (шд, 1H), 8,95 (шс, 1H), 8,25 (шт, 1H), 6,21 (шд, 1H), 4,54 (м, 1H), 4,42-4,29 (м, 2H), 4,28-4,25 (м, 1H), 4,13-4,04 (шкв, 4H), 1,08 (шс, 18H).

^{31}P (D_2O): 0,76(s) ч./млн.

МС (ИЭР+) $m/z=623,7$ (M^+).

Пример 4: Трифторацетат изопропил (((3*S*,4*R*,5*R*)-5-(3-карбамоил-1 λ^4 -пиридин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси) (фенокси) фосфорил)-*L*-аланината (Соединение 4)

Пример 4А: Изопропил (((3*aR*,6*R*,6*aR*)-6-(3-карбамоилпиридин-1(4*H*)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)метокси) (фенокси) фосфорил)-*L*-аланинат



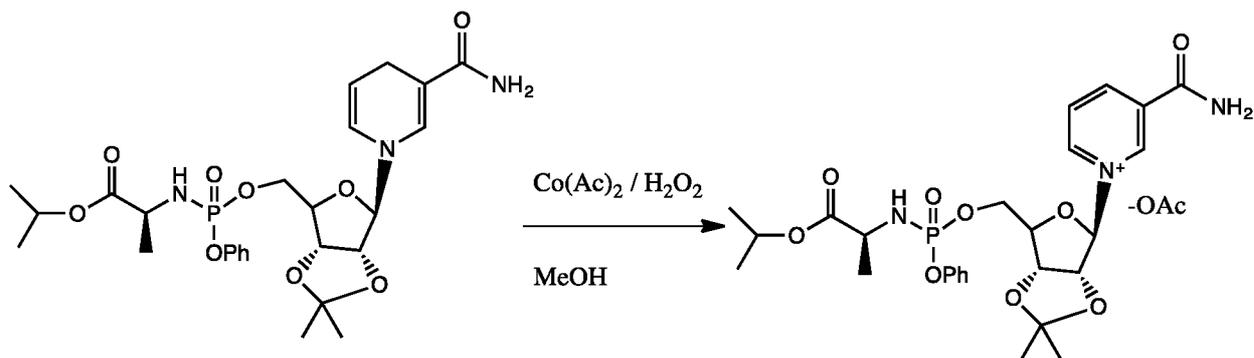
В 100 мл круглодонную колбу загружают 1,1 г (3,71 ммоль) 1-((3aR, 4R, 6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид и промывают азотом. Соединение растворяют в 35 мл сухого ТГФ и обрабатывают 4,45 мл (4,45 ммоль) хлоридом трет-бутилмагния (SAF; 1M в ТГФ), и раствор перемешивают в течение 30 минут. Раствор обрабатывают через шприц раствором 1,36 г изопрропил (хлор(фенокси)фосфорил)-L-аланината (McGuigan, et al., *J. Med. Chem.*, **48**, 3504 (2005)) в 20 мл сухого ТГФ в течение нескольких минут, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь обрабатывают ~15 мл насыщенного NH₄Cl и десорбируют до масла, и остаток помещают в ДХМ, промывают насыщенным раствором соли, и насыщенный раствор соли обратно экстрагируют ДХМ (2×). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают досуха с получением 1,92 г в виде желтой пены. Пену очищают флэш-хроматографией с 2% MeOH в ДХМ. Объединенные фракции продукта выпаривают с получением 1,16 г изопрропил (((3aR, 6R, 6aR)-6-(3-карбамоилпиридин-1(4H)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината в виде ярко-желтой пены (53%).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,3 (м, 6H); 5,8 (м, 1H); 5,6 (с, 1H); 5,0 (м, 1H); 4,8 (д, 1H); 4,7 (м, 2H); 4,6 (м, 2H); 4,0 (м, 1H); 3,1 (м, 2H); 1,5 (с, 3H); 1,4 (д, 3H); 1,3 (с, 3H); 1,2 (д, 6H).

³¹P (CDCl₃): 3,6 ч./млн.

МС (ЭР-АФИ⁺) m/z=566 (M+H⁺)

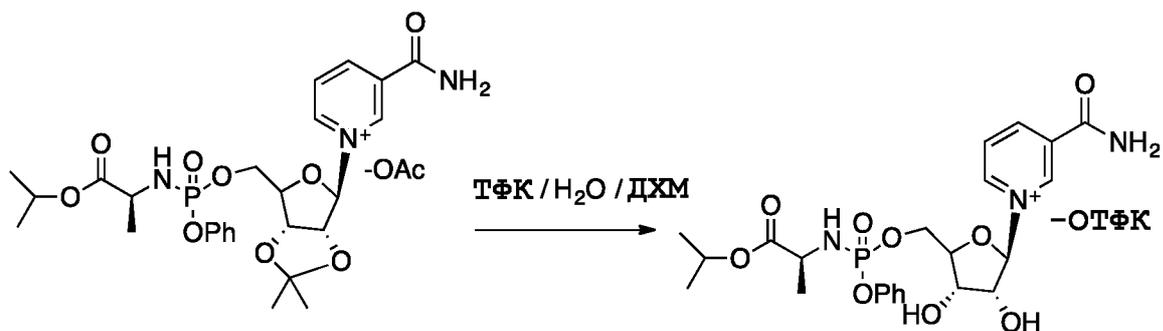
Пример 4В: Ацетат изопрропил (((3aR, 6R, 6aR)-6-(3-карбамоил-1λ4-пиридин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланината



Этот синтез проводят по методике, описанной в *Monatsh für Chemie*, 134:107 (2003). В 100 мл круглодонную колбу загружают 484 мг (1,94 ммоль) $\text{Co}(\text{Ac})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_4$, который растворяют в 50 мл MeOH. Красный раствор охлаждают до 0°C и обрабатывают 1,1 г (1,94 ммоль) изопропил (((3aR, 6R, 6aR)-6-(3-карбамоилпиридин-1(4H)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(феноксифосфорил)-L-аланинатом. Полученный раствор обрабатывают 500 мкл 30% водной H_2O_2 , и смесь перемешивают при комнатной температуре. Через 2 часа добавляют еще 200 мкл перекиси. Реакция завершается через 4 часа. Реакционную смесь обрабатывают 5 г смолы QuadraSil AP, суспендированной в 10 мл MeOH и 10 мл воды и перемешивают при комнатной температуре в течение 20 минут, затем твердое вещество фильтруют и промывают MeOH и водой. Фильтрат десорбируют для удаления MeOH, и полученный раствор замораживают и лиофилизируют с получением 1,12 г ацетата изопропил (((3aR, 6R, 6aR)-6-(3-карбамоил-1 λ^4 -пиридин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(феноксифосфорил)-L-аланината в виде темного твердого вещества. неочищенный продукт применяют сразу в реакции Примера 4С.

МС (ЭР-АФИ⁺) m/z=564 (M⁺).

Пример 4С: Трифторацетат изопропил (((3S, 4R, 5R)-5-(3-карбамоил-1 λ^4 -пиридин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(феноксифосфорил)-L-аланината (Соединение 4)



В 250 мл колбу загружают 1,1 г изопронил (((3*aR*, 6*R*, 6*aR*)-6-(3-карбамоил-1 λ^4 -пиридин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)метокси) (фенокси) фосфорил)-*L*-аланината в виде ацетата (1,8 ммоль). Этот продукт растворяют в 20 мл ДХМ, обрабатывают 20 мл 90% ТФК/Н₂О и полученный раствор перемешивают при 35°С в течение 90 минут. Реакционную смесь десорбируют до масла, и остаток со-выпаривают с АЦН (3×) с получением 2 г красно-коричневого масла. Очищают флэш-хроматографией с 15% МеОН/ДХМ, содержащим 1% муравьиной кислоты и 2% воды. Фракции продукта объединяют, десорбируют до масла и затем со-выпаривают с водой (2×). Оставшуюся воду замораживают и лиофилизируют с получением 619 мг трифторацетата изопронил (((3*S*, 4*R*, 5*R*)-5-(3-карбамоил-1 λ^4 -пиридин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси) (фенокси) фосфорил)-*L*-аланината в виде оранжевого твердого вещества (54%).

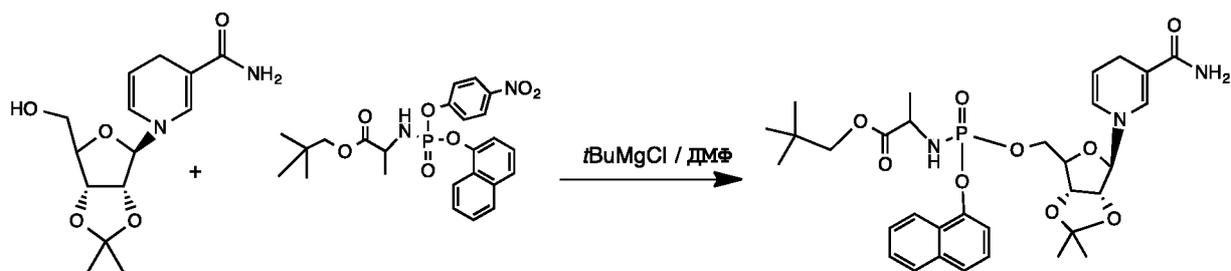
¹Н ЯМР (D₂O): δ 9,3 (с, 1Н); 9,1 (с, 1Н); 8,7 (с, 1Н); 8,2 (с, 1Н); 7,3-7,0 (м, 5Н); 6,2 (д, 1Н); 4,9 (м, 1Н); 4,7 (м, 1Н); 4,6 (м, 1Н); 4,4 (м, 1Н); 4,2 (м, 1Н); 3,9 (м, 1Н); 1,6 (д, 3Н); 1,2 (д, 6Н).

³¹Р ЯМР (D₂O): δ 5,4 и 5,3 ч./млн., в соотношении ~2:1.

МС (ЭР-АФИ⁺) $m/z=526,3$ (M+H⁺)

Пример 5: Трифторацетат неопентил (((3*S*, 4*R*, 5*R*)-5-(3-карбамоил-1 λ^4 -пиридин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси) (нафталин-1-илокси) фосфорил) аланината (Соединение 5)

Пример 5А: Неопентил (((3*aR*, 6*R*, 6*aR*)-6-(3-карбамоилпиридин-1(4Н)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)метокси) (нафталин-1-илокси) фосфорил) аланинат



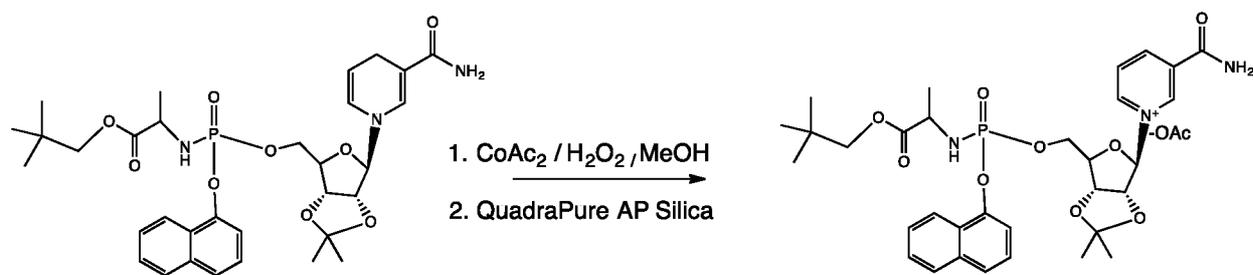
В 250 мл колбу загружают 1,73 г (5,82 ммоль) 1-((3aR, 4R, 6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид и колбу промывают азотом. Этот продукт растворяют в 50 сухого ДМФ и обрабатывают 6,99 мл (6,99 ммоль) хлоридом *трет*-бутилмагния (1M в ТГФ). Раствор перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре, в это время его обрабатывают раствором 3,4 г (6,99 ммоль) неопентил ((нафталин-1-илокси)(4-нитрофеноксифосфорил)аланината (Eneroth, *et al.*, публикация патента США № 2013/0143835) в 25 мл сухого ДМФ, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. Растворитель удаляют в вакууме и остаток со-выпаривают из АЦН (2×). Продукт очищают флэш-хроматографией с градиентом 0-15% MeOH в ДХМ. Фракции продукта объединяют и выпаривают в высоком вакууме с получением 2,62 г неопентил (((3aR, 6R, 6aR)-6-(3-карбамоилпиридин-1(4H)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(нафталин-1-илокси)фосфорил)аланината.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,2-7,2 (8H); 5,7 (м, 1H); 4,9 (м, 1H); 4,5-4,1 (5H); 3,7-3,5 (4H); 3,0 (дд, 2H); 1,4-0,9 (18H).

^{31}P (CDCl_3): 4,9 и 4,2 ч./млн.

МС (ЭР-АФИ⁺) $m/z=644$ (M⁺).

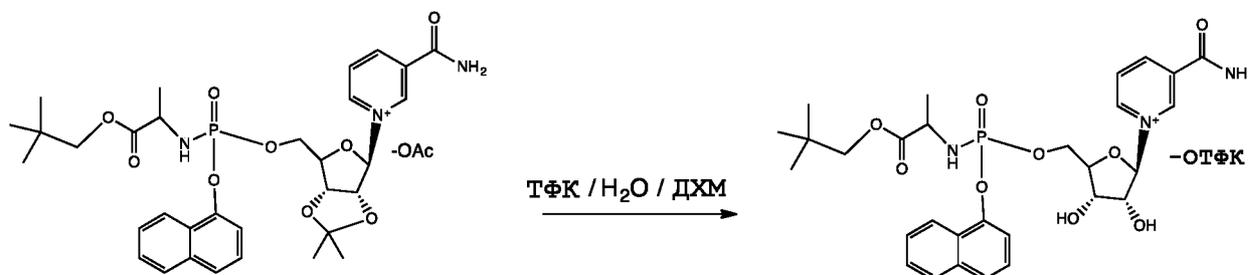
Пример 5B: Ацетат неопентил (((3aR, 6R, 6aR)-6-(3-карбамоил-1λ4-пиридин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(нафталин-1-илокси)фосфорил)аланината



В 250 мл колбу загружают 2,6 г (4 ммоль) неопентил (((3*aR*, 6*R*, 6*aR*)-6-(3-карбамоилпиридин-1(4*H*)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро [3,4-*d*] [1,3] диоксол-4-ил)метокси) (нафталин-1-илокси) фосфорил) аланината и соединение растворяют в 100 мл MeOH. Раствор обрабатывают 1,0 г (4,0 ммоль) CoAc₂·4H₂O в 20 мл MeOH, затем 2 мл 30% H₂O₂ и темную смесь перемешивают при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ЖХ и она на ~80% завершается через два часа. Смесь обрабатывают дополнительными 500 мкл перекиси, и реакция завершается в течение 30 минут. Раствор обрабатывают 13 г смолы QuadraSil AP и ~10 мл воды и перемешивают в течение 1 часа. Смолу удаляют фильтрацией и промывают MeOH. Фильтрат концентрируют в высоком вакууме с получением ацетата неопентил (((3*aR*, 6*R*, 6*aR*)-6-(3-карбамоил-1λ⁴-пиридин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро [3,4-*d*] [1,3] диоксол-4-ил)метокси) (нафталин-1-илокси) фосфорил) аланината в виде темного твердого вещества. Неочищенный продукт применяют сразу в реакции Примера 5С.

МС (ЭР-АФИ⁺) $m/z=642$ (M⁺).

Пример 5С: Трифторацетат неопентил (((3*S*, 4*R*, 5*R*)-5-(3-карбамоил-1λ⁴-пиридин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси) (нафталин-1-илокси) фосфорил) аланината (Соединение 5)



В 250 мл колбу загружают неочищенный ацетат неопентил (((3*aR*, 6*R*, 6*aR*)-6-(3-карбамоил-1λ⁴-пиридин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро [3,4-*d*] [1,3] диоксол-4-ил)метокси) (нафталин-

1-илокси) фосфорил) аланината из реакции Примера 5В и его растворяют в 25 мл ДХМ. Полученный раствор обрабатывают 25 мл 90% ТФК/Н₂О и перемешивают при 37°С в течение 45 минут. Растворитель десорбируют в высоком вакууме, и остаток со-выпаривают с АЦН (2×), разбавляют водой, замораживают и лиофилизируют с получением 3,5 г темного масла. Масло очищают флэш-хроматографией с градиентом 5-15% MeOH в ДХМ, содержащем 1% HCO₂H-2% H₂O. Объединенные фракции продукта десорбируют и затем со-выпаривают с водой (3×) для удаления остаточной муравьиной кислоты. Продукт помещают в высокий вакуум и выпаривают с получением, 1,42 г трифторацетата неопентил (((3*S*, 4*R*, 5*R*)-5-(3-карбамоил-1λ⁴-пиридин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) (нафталин-1-илокси) фосфорил) аланината в виде рыжеватого-коричневого твердого вещества (49% выход за 2 стадии).

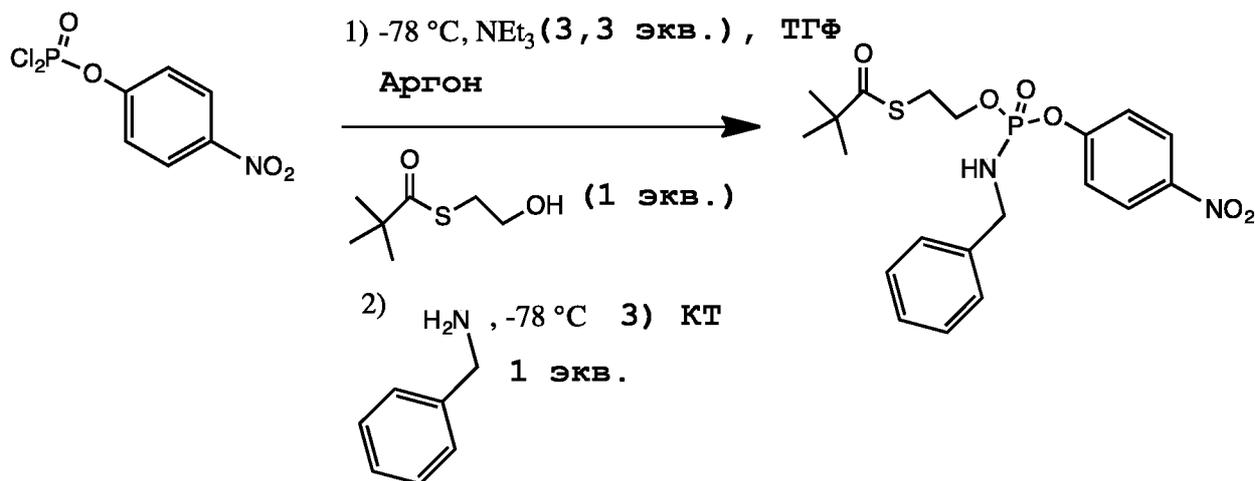
¹H ЯМР (АЦН-d₃) (для некоторых протонных сигналов диастереомеры четко дифференцированы, как отмечено): δ 9,7 и 9,5 (шс с, 1H); 9,1-7,3 (12H); 6,1 и 6,0 (м, 1H); 4,9 (м, 1H); 4,5 (м, 2H); 4,3 и 4,2 (м, 2H); 3,9 (м, 1H); 3,7 (м, 2H); 1,4 и 1,3 (д, 3H); 0,9 и 0,8 (с, 9H).

³¹P ЯМР (АЦН-d₃) (два диастереомера): 5,8 и 5,6 ч./млн.

МС (ЭР-АФИ⁺) m/z=602 (M⁺).

Пример 6: Трифторацетат 1-(5-(((Бензиламино) (2-(пивалоилтио) этокси) фосфорил) окси) метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-3-карбамоилпиридин-1-ия (Соединение 6)

Пример 6А: S-(2-(((Бензиламино) (4-нитрофенокси) фосфорил) окси) этил) 2,2-диметилпропантиоат



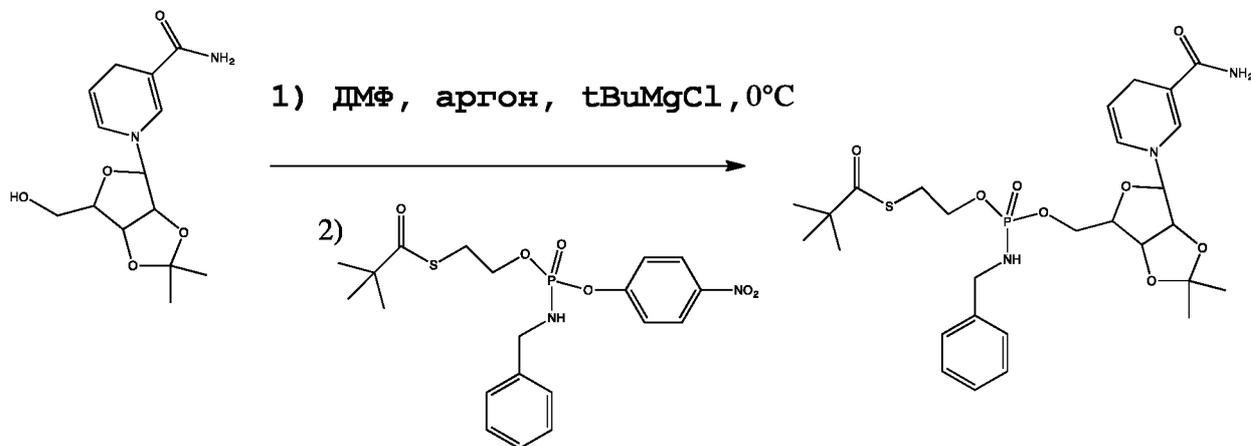
Дихлорид 4-нитрофенилфосфора (2,52 г, 9,86 ммоль) помещают в высушенную 100 мл одnogорлую круглодонную колбу и помещают под аргон. Добавляют безводный ТГФ (15 мл), и раствор дегазируют и перемешивают и помещают под аргон. Раствор помещают в баню сухой лед/ацетон и охлаждают до -78°C . Триэтиламин (4,12 мл, 2,99 г, 29,6 ммоль) добавляют по каплям в холодный раствор. S-(2-гидроксиэтил) 2,2-диметилпропантиоат (1,60 г, 9,86 ммоль) затем добавляют по каплям в холодную реакционную смесь. Ее удаляют из холодной бани и нагревают до комнатной температуры. Через 30 минут при комнатной температуре реакционную смесь опять охлаждают до -78°C и бензиламин (1,07 мл, 1,06 г, 9,86 ммоль) добавляют по каплям. Холодную баню удаляют, и реакционную смесь нагревают до комнатной температуры. Через 1 час при комнатной температуре растворитель удаляют в вакууме и добавляют этилацетат (15 мл). Полученный раствор фильтруют, твердое вещество промывают этилацетатом (10 мл), и фильтрат промывают водой (20 мл). Слои разделяют, и органическую фазу промывают насыщенным раствором NaCl (10 мл), затем сушат над Na_2SO_4 . Органическую фазу фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное масло растворяют в дихлорметане (10 мл) и к раствору добавляют силикагель (2 г). Затем его фильтруют и силикагель промывают еще дихлорметаном (20 мл). Объединенный раствор концентрируют в вакууме с получением 3,81 г (86%) продукта, который применяют на следующей реакции.

^1H ЯМР (CDCl_3) ч./млн. 8,22 (д, 2H), 7,40-7,30 (шм, 7H), 5,33 (шс, 1H), 4,28-4,16 (м, 4 H), 3,85-3,65 (м, 1H), 3,25-3,14

(шт, 2H), 1,26 (шс, 3H).

^{31}P (CDCl_3) 4,52 ч./млн. (с).

Пример 6B: S-(2-(((Бензиламино) ((6-(3-карбамоилпиридин-1(4H)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро [3,4-d] [1,3] диоксол-4-ил) метокси) фосфорил) окси) этил) 2,2-диметилпропантиоат



1-(6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро [3,4-d] [1,3] диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид (2,48 г, 8,36 ммоль) помещают в сухую 100 мл одnogорлую круглодонную колбу и помещают под N_2 . Безводный ДМФ (4 мл) добавляют через шприц, и это дает желтый раствор. Этот раствор вакуумируют в течение 15 мин для удаления летучих веществ и следов воды, затем добавляют еще порцию сухого ДМФ (11 мл) через шприц. Этот раствор помещают в баню лед/вода в течение 15 мин. 1М раствор хлорида т-бутилмагния в ТГФ (10 мл, 10 ммоль, 1,2 экв.) добавляют по каплям к охлажденному раствору в течение 35 мин. Во время добавления в реакционной смеси образуется твердое вещество. 1 мл порцию сухого ДМФ добавляют в реакционную смесь с получением гомогенного раствора. Этот раствор перемешивают холодным в течение 1,5 ч с получением желтого гетерогенного раствора.

S, S'-(((4-нитрофенокси) фосфордиил) бис(окси) бис(этан-2,1-диил) бис(2,2-диметилпропантиоат) (3,50 г, 7,74 ммоль, 0,93 экв.) растворяют в сухом ДМФ (3 мл) и добавляют по каплям к холодному анионному раствору в течение 10 мин. Реакционная смесь становится оранжевой и гомогенной. Ее вынимают из холодной бани и нагревают до комнатной температуры, и через 30 мин реакционная смесь становится мутной и принимает зеленый оттенок. Реакционную смесь перемешивают при комнатной

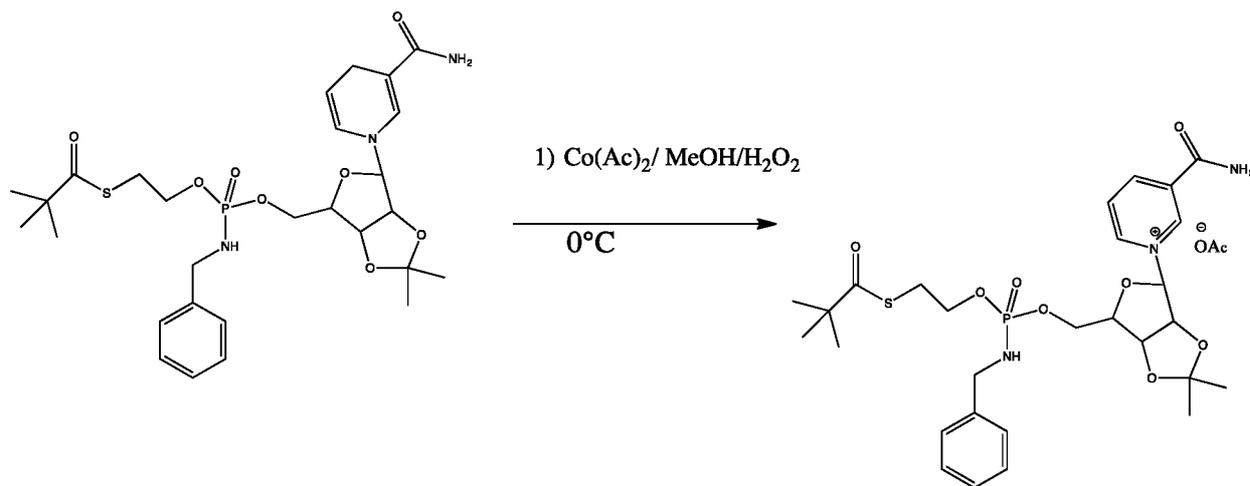
температуре в течение 2 часов, затем концентрируют в вакууме. Полученное стекло растворяют в дихлорметане и загружают в 60 Силикагель, полученный в дихлорметане. Раствор для элюирования следующий: ДХМ (150 мл), 5% MeOH/ДХМ (200 мл), затем 10% MeOH/ДХМ (300 мл). Получают 3,00 г продукта с 63,6% выходом.

^1H ЯМР (CDCl_3) 7,36-7,24 (м, 6H), 7,18-7,14 (м, 1H), 5,87-5,80 (д из д, 1H), 5,51 (м, 2H), 4,84-4,67 (м, 3H), 4,55-4,47 (д из м, 1H), 4,26-3,94 (м, 8H), 3,11-3,04 (м, 4H), 1,52 (д, 3H), 1,30 (д, 3H), 1,21 (с, 9H).

^{31}P (CDCl_3) ч./млн., 10,74, 9,97.

МС (ИЭР+) $m/z=610$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

Пример 6С: Ацетат 1-(6-(((бензиламино)(2-(пивалоилтио)этокси)фосфорил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-3-карбамоилпиридин-1-ия

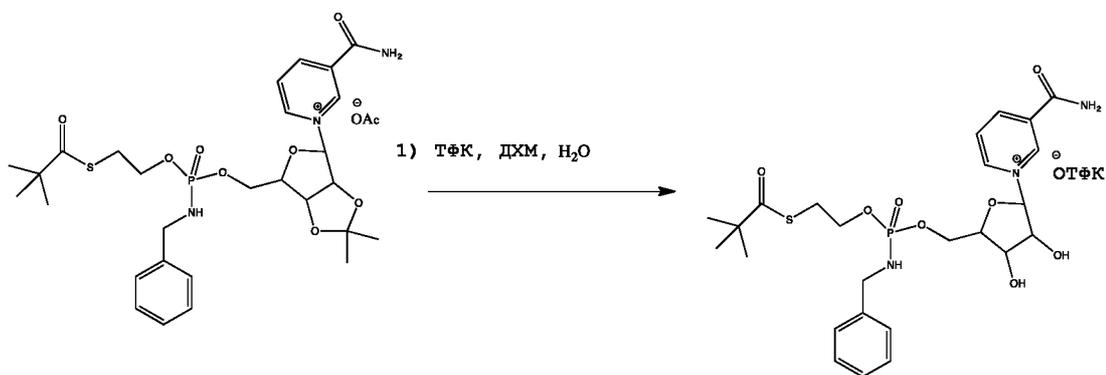


Неочищенный *S*-(2-(((бензиламино)((6-(3-карбамоилпиридин-1(4H)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)фосфорил)окси)этил)2,2-диметилпропантиоат (6,4 г, 10,5 ммоль) растворяют в метаноле (65 мл) в 250 мл одногорлой круглодонной колбе с магнитной мешалкой. Тетрагидрат ацетата кобальта (2,62 г, 10,5 ммоль) добавляют в оранжевый раствор с получением темного раствора. Полученный однородный раствор охлаждают на ледяной бане в течение 10 минут. Перекись водорода (30% водный раствор) добавляют по каплям к раствору с получением темно-зеленого цвета. Холодную баню удаляют. Через 1 час ВЭЖХ показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют в

вакууме, растворяют в метаноле (60 мл) и снова концентрируют в вакууме. Добавление еще одной порции метанола, затем 33 г аминопроиловой смолы QuadraSil и перемешивание в течение 1 часа придает темно-зеленый цвет смоле. Смолу фильтруют и промывают метанолом (300 мл). Фильтрат концентрируют в вакууме с получением 6,2 г коричневой пены. Этот продукт применяют без дальнейшей очистки. ВЭЖХ показала единственный основной продукт, который подтверждается анализом МС.

МС (ИЭР+) $m/z=608$ (M^+)

Пример 6D: Трифторацетат 1-(5-(((бензиламино) (2-(пивалоилтио) этокси) фосфорил) окси) метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-3-карбамоилпиридин-1-ия (Соединение 6)



Ацетат

1-(6-(((бензиламино) (2-

(пивалоилтио) этокси) фосфорил) окси) метил)-2,2-

диметилтетрагидрофурано [3,4-d] [1,3] диоксол-4-ил)-3-

карбамоилпиридин-1-ия (6,2 г, 9,3 ммоль) растворяют в системе реагентов, содержащей 43 мл трифторуксусной кислоты, 39 мл дихлорметана и 4 мл воды. Эту смесь перемешивают при 35°C в течение 45 минут, когда ВЭЖХ показывает завершение реакции. Растворители удаляют в вакууме с получением стекла, которое совыпаривают с ацетонитрилом (3×50 мл). Полученное стекло растворяют в минимальном количестве дихлорметана и очищают с применением 75 г силикагеля, элюируя дихлорметаном (300 мл), 1% MeOH/ДХМ (200 мл), 4% MeOH/ДХМ (400 мл), 10% MeOH/ДХМ (400 мл), 20% MeOH/ДХМ (400 мл). Подходящие фракции собирают с получением 3,83 г розовой пены.

^1H ЯМР (D_2O) ч./млн.: 9,30 (д, 1H), 9,03 (м, 1H), 8,89 (м,

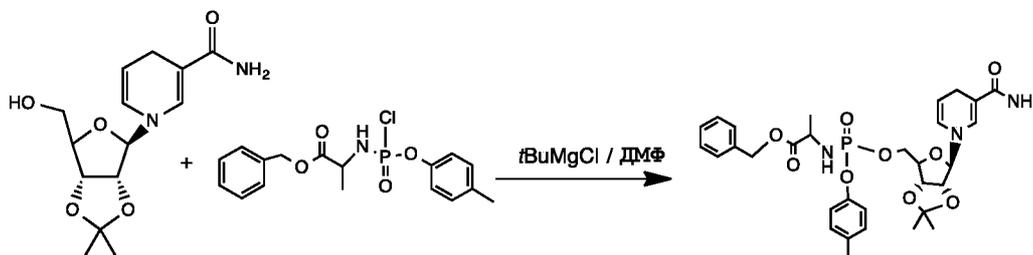
1H), 7,42-7,17 (м, 5H), 6,13 (м, 1H), 4,53 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,20-4,11 (м, 3H), 4,04-3,96 (м, 4 H), 3,04 (м, 2H).

^{31}P (D_2O) 9,68 (шс) ч./млн.

МС (ЭР-АФИ) $m/z=568$ (M+)

Пример 7: Трифторацетат бензил (((3aR,6R,6aR)-6-(3-карбамоил-1λ4-пиридин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси) (p-толилокси) фосфорил) аланината (Соединение 7)

Пример 7A: Бензил (((3aR,6R,6aR)-6-(3-карбамоилпиридин-1(4H)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси) (p-толилокси) фосфорил) аланинат



В 100 мл колбу загружают 1,75 г (5,95 ммоль) 1-((3aR,4R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид и промывают азотом. Соединение растворяют в 20 мл сухого ДМФ и обрабатывают 11,8 мл (11,8 ммоль) хлоридом трет-бутилмагния (1M в ТГФ) и перемешивают в течение 30 минут. Полученный раствор обрабатывают раствором 4,34 г (11,8 ммоль) бензил (хлор(p-толилокси) фосфорил) аланината (McGuigan, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 48, 3504 (2005)) в 10 мл сухого ДМФ, и реакционную смесь перемешивают при КТ. Через 90 минут реакция завершается, ЖХ/МС показывает большой пик продукта с $M+1=628$. Растворитель десорбируют, и остаток со-выпаривают с 2× АЦН, затем сушат *in vacuo* с получением 9,5 г в виде янтарной пены. Пену объединяют со второй реакционной смесью, содержащей 3,37 ммоль исходного фосфорилхлорида для очистки флэш-хроматографией с применением 5% MeOH в ДХМ. Объединенные фракции десорбируют и выпаривают *in vacuo* с получением 4 г бензил (((3aR,6R,6aR)-6-(3-карбамоилпиридин-1(4H)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси) (p-толилокси) фосфорил) аланината в

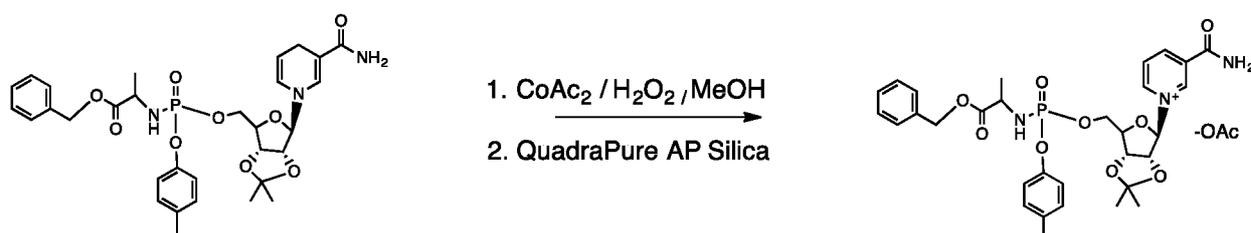
виде желтого масла (68%).

^1H ЯМР (АЦН- d_3): δ 7,9 (ш с, 1H); 7,4 (м, 4H); 7,1 (м, 5H); 5,9 (м, 2H); 5,13 (с, 1H); 5,10 (д, 1H); 4,8 (дд, 1H); 4,75 (м, 1H); 4,5 (м, 1H); 4,15 (м, 1H); 4,0 (м, 1H); 3,0 (м, 2H); 2,3 (3, 3H); 1,5 (д, 3H); 1,3 (с, 3H); 1,2 (с, 3H).

^{31}P ЯМР (АЦН- d_3): 5,1 и 5,0 ч./млн.

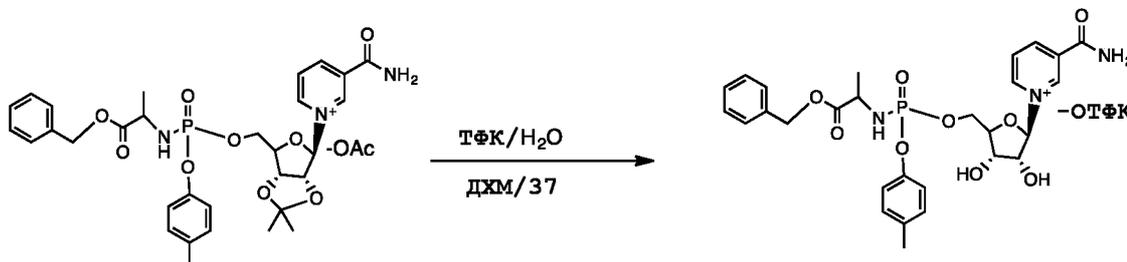
МС (ЭР-АФИ $^+$) $m/z=628$ (M+H $^+$)

Пример 7В: Ацетат (((3aR, 6R, 6aR)-6-(3-карбамоил-1 λ^4 -пиридин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(*p*-толилокси)фосфорил)аланината



Этот синтез проводят по методике, описанной в *Monatsh für Chemie*, 134:107 (2003). В 250 мл колбу загружают 4 г (6,4 ммоль) бензил (((3aR, 6R, 6aR)-6-(3-карбамоилпиридин-1(4H)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(*p*-толилокси)фосфорил)аланината и растворяют в 100 мл MeOH. Этот раствор обрабатывают раствором 1,89 г (7,6 ммоль) $\text{CoAc}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ в 50 мл MeOH и затем 2,75 мл 30% H_2O_2 , и темную смесь перемешивают при КТ. Через 40 минут реакция на ~95% завершена по данным ЖХ. Реакционную смесь обрабатывают дополнительными 200 мкл перекиси и реакция завершается в течение 30 минут. Реакционную смесь обрабатывают 14 г смолы для улавливания двуокиси кремния Quadrapure AP и ~5 мл воды и перемешивают при комнатной температуре в течение ~15 минут, после чего смолу удаляют фильтрацией и промывают MeOH и водой. Фильтрат выпаривают с получением 4 г ацетата бензила (((3aR, 6R, 6aR)-6-(3-карбамоил-1 λ^4 -пиридин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(*p*-толилокси)фосфорил)аланината в виде темного масла. ЖХ/МС показала два пика, соответствующих диастереомерам, с МС (ЭР-АФИ $^+$) $m/z=626$. Этот продукт применяют сразу в следующей реакции.

Пример 7С: Трифторацетат бензил (((3aR, 6R, 6aR)-6-(3-карбамоил-1λ⁴-пиридин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро [3,4-d] [1,3]диоксол-4-ил)метокси) (p-толилокси) фосфорил) аланината (Соединение 7)



В 500 мл колбу загружают 4,0 г ацетата бензил (((3aR, 6R, 6aR)-6-(3-карбамоил-1λ⁴-пиридин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро [3,4-d] [1,3]диоксол-4-ил)метокси) (p-толилокси) фосфорил) аланината и растворяют в 60 мл ДХМ. Эту смесь обрабатывают 60 мл 90% ТФК/Н₂О, и полученный раствор перемешивают при 37°С в течение 45 минут. Растворитель десорбируют, и остаток сушат в высоком вакууме с получением 4,32 г в виде темного масла. Масло очищают флэш-хроматографией с 10%-15% MeOH в ДХМ, содержащем 1% HCO₂H и 2% H₂O. Объединенные фракции продукта десорбируют и со-выпаривают с водой (3×) для удаления муравьиной кислоты. Продукт смешивают в 9:1 воде/АЦН, замораживают и лиофилизируют с получением 2,1 г трифторацетата бензил (((3aR, 6R, 6aR)-6-(3-карбамоил-1λ⁴-пиридин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро [3,4-d] [1,3]диоксол-4-ил)метокси) (p-толилокси) фосфорил) аланината в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (51%).

¹H ЯМР (АЦН-d₃) (для множества протонных сигналов, диастереомеры четко дифференцированы, как отмечено): δ 9,6 и 9,5 (с, 1H); 9,0 (м, 1H); 8,8 (м, 1H); 8,4 (м, 1H); 8,0 (м, 1H); 7,3 (м, 5H); 7,0 (м, 4H); 6,1 и 6,0 (д, 1H); 5,1 (с, 2H); 4,7 (кв, 1H); 4,3-4,0 (м, 5H); 2,3 и 2,2 (с, 3H); 1,4 и 1,3 (д, 3H).

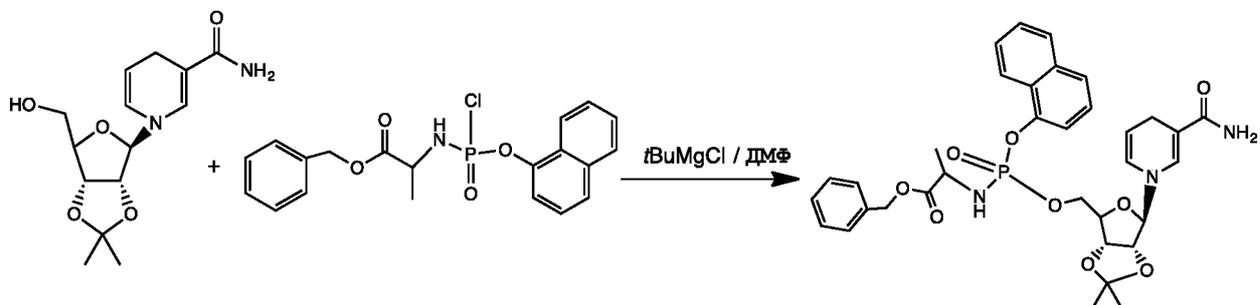
³¹P ЯМР (АЦН-d₃): 5,3 и 5,2 ч./млн.

МС (ЭР-АФИ⁺) m/z=586 (M⁺).

Пример 8: Трифторацетат 1-((2R,3R,4S)-5-(((1-(Бензилокси)-1-оксопропан-2-ил)амино) (нафталин-1-илокси) фосфорил) окси) метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-

3-карбамоилпиридин-1-ия (Соединение 8)

Пример 8А: Бензил (((3аR, 6R, 6аR)-6-(3-карбамоилпиридин-1(4H)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси) (нафталин-1-илокси) фосфорил)-L-аланинат



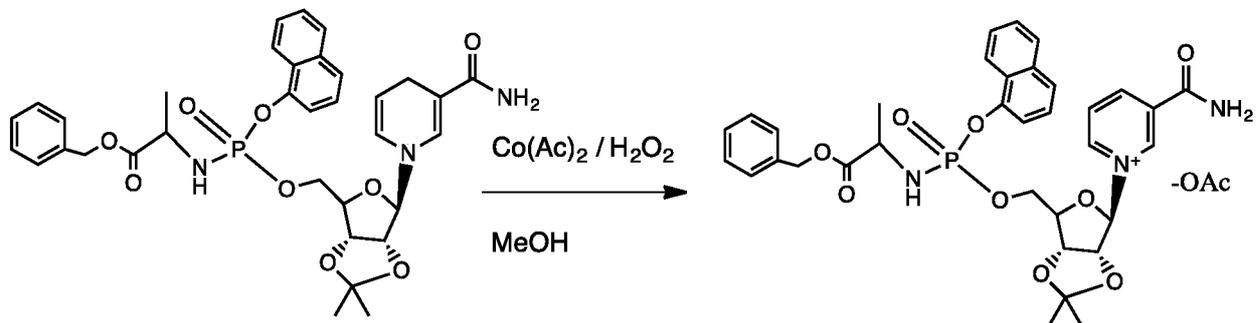
В 100 мл колбу загружают 1,4 г (4,7 ммоль) 1-((3аR, 4R, 6аR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид и промывают азотом. Ацетонид растворяют в 20 мл сухого ДМФ и обрабатывают 9,2 мл (9,2 ммоль) хлорида трет-бутилмагния (1М в ТГФ) и перемешивают в течение 30 минут. Темный раствор обрабатывают раствором 3,7 г (9,2 ммоль) бензил (хлор(нафталин-1-илокси)фосфорил)-L-аланината (Maneghesso, *et al.*, *Antiviral Res.*, **94**, 35 (2012)) в 5 мл сухого ДМФ, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре и отслеживают ВЭЖХ. Через 1 час реакция завершается. Растворитель десорбируют, и остаток со-выпаривают с АЦН (2×) и сушат *in vacuo* с получением 8,8 г в виде янтарного твердого вещества. Твердое вещество очищают флэш-хроматографией с применением 0-5% MeOH в ДХМ в качестве элюента, и объединенные фракции продукта десорбируют и сушат в высоком вакууме с получением 2,32 г бензил (((3аR, 6R, 6аR)-6-(3-карбамоилпиридин-1(4H)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси) (нафталин-1-илокси) фосфорил)-L-аланината в виде прозрачного масла (74%).

^1H ЯМР (АЦН- d_3): δ 8,2 (м, 1H); 7,9 (м, 2H); 7,7 (т, 1H); 7,6-7,2 (м, 10H); 7,07 (д, 1H); 5,7 (м, 1H); 5,1 (д, 2H); 4,7 (дд, 2H); 4,4 (м, 0,5H); 4,2 (м, 4H); 4,1 (д, 1H); 3,9 (м, 0,5H); 3,1 (м, 2H); 1,5 (с, 3H); 1,4 (д, 3H); 1,3 (с, 3H).

^{31}P ЯМР (АЦН- d_3): -5,8 и -5,3 ч./млн.

МС (ЭР-АФИ $^+$) m/z =664 (M $^+$).

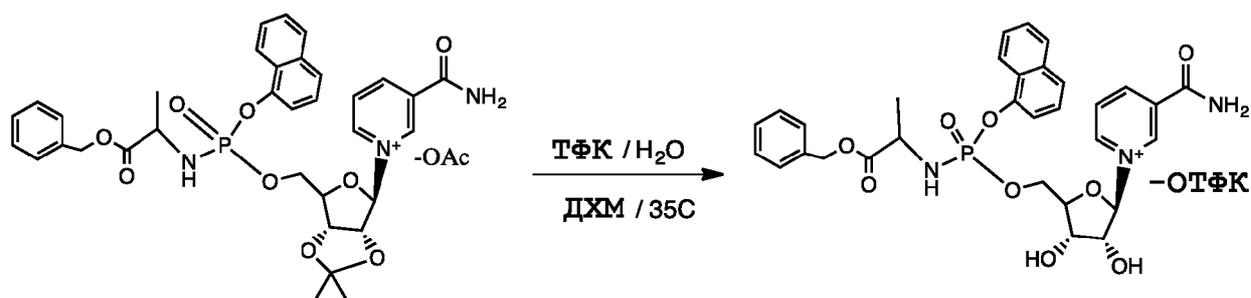
Пример 8В: Ацетат бензил (((3aR, 6R, 6aR)-6-(3-карбамоил-1λ⁴-пиридин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(нафталин-1-илокси)фосфорил)аланината.



В 250 мл круглодонную колбу загружают 2,3 г (3,5 ммоль) бензил (((3aR, 6R, 6aR)-6-(3-карбамоилпиридин-1(4H)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(нафталин-1-илокси)фосфорил)-L-аланината и его растворяют в 75 мл MeOH. Раствор обрабатывают 863 мг (3,5 ммоль) CoAc₂·4H₂O и перемешивают до растворения. Полученный раствор обрабатывают 1,15 мл 30% водной H₂O₂, и смесь перемешивают при КТ. Реакцию отслеживают ВЭЖХ. Через 1 час реакция прогрессирует до ~90%. Ее обрабатывают дополнительными 150 мкл перекиси для завершения. Раствор обрабатывают 7 г смолы QuadraSil AP и 5 мл воды. Смесь перемешивают в течение 30 минут, фильтруют и промывают MeOH и водой. Фильтрат десорбируют для удаления MeOH, затем замораживают и лиофилизируют с получением 2,17 г ацетата бензил (((3aR, 6R, 6aR)-6-(3-карбамоил-1λ⁴-пиридин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(нафталин-1-илокси)фосфорил)аланината. ЖХ/МС показала, что продукт на >96% чистый. Этот продукт применяют сразу в следующей реакции.

МС (ЭР-АФИ⁺) m/z=662 (M⁺).

Пример 8С: Трифторацетат 1-((2R, 3R, 4S)-5-((((1-(Бензилокси)-1-оксопропан-2-ил)амино)(нафталин-1-илокси)фосфорил)окси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-3-карбамоилпиридин-1-ия (Соединение 8)



В 250 мл колбу загружают 2,17 г (2,8 ммоль) бензил (((3*aR*, 6*R*, 6*aR*)-6-(3-карбамоил-1 λ^4 -пиридин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро [3,4-*d*] [1,3] диоксол-4-ил) метокси) (нафталин-1-илокси) фосфорил) аланината. Его растворяют в 25 мл ДХМ и обрабатывают 25 мл 90% ТФК-10% H₂O и раствор перемешивают при 35°C. Через 3,5 часа растворитель десорбируют, и остаток со-выпаривают с АЦН (2×). Остаток затем помещают в воду и метанол, замораживают и лиофилизируют с получением 2,6 г в виде темно-желтой пены. Пену очищают флэш-хроматографией с применением градиента 10-20% MeOH в ДХМ, содержащем 2% H₂O и 1% HCO₂H. Объединенные фракции продукта десорбируют, со-выпаривают с водой (2×), замораживают и лиофилизируют с получением 1,23 г трифторацетата 1-((2*R*, 3*R*, 4*S*)-5-(((1-(бензилокси)-1-оксопропан-2-ил) амино) (нафталин-1-илокси) фосфорил) окси) метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-3-карбамоилпиридин-1-ия (59%).

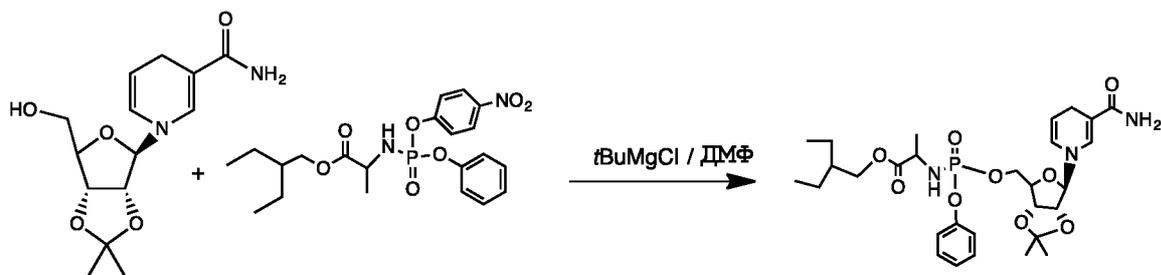
¹H ЯМР (АЦН-d₃) (для нескольких протонных сигналов диастереомеры четко дифференцированы, как отмечено): δ 8,8-7,3 (м, 17H); 6,6 (д, 1H); 6,0 и 5,9 (д, 1H); 5,2 и 5,1 (с, 2H); 4,9-4,5 (м, 5H); 1,4 и 1,2 (д, 3H).

³¹P ЯМР (АЦН-d₃): 5,5 и 5,3 ч./млн.

МС (ЭР-АФИ⁺) *m/z*=622 (M⁺).

Пример 9: Трифторацетат 2-этилбутил (((3*S*, 4*R*, 5*R*)-5-(3-карбамоил-1 λ^4 -пиридин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) (фенокси) фосфорил) аланината (Соединение 9)

Пример 9А: 2-Этилбутил (((3*aR*, 6*R*, 6*aR*)-6-(3-карбамоилпиридин-1(4*H*)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро [3,4-*d*] [1,3] диоксол-4-ил) метокси) (фенокси) фосфорил) аланинат



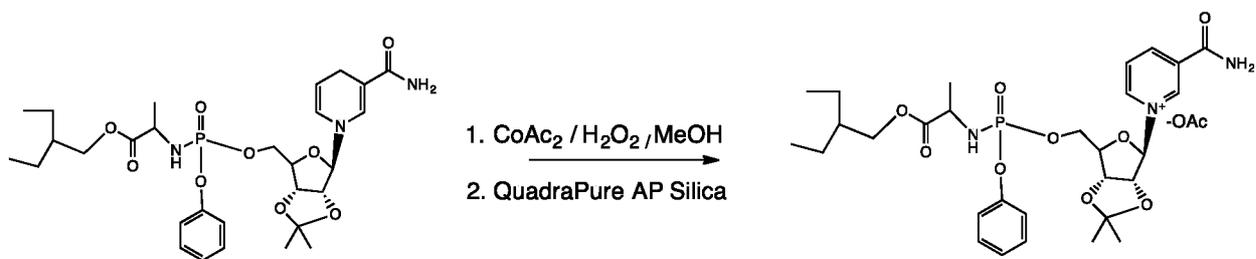
В 250 мл колбу загружают 1,83 г (6,2 ммоль) 1-((3aR,4R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамида и промывают азотом. Соединение растворяют в 30 мл сухого ДМФ и обрабатывают 7,4 мл (7,4 ммоль) хлоридом *трет*-бутилмагния (1М в ТГФ) и перемешивают в течение 30 минут. Полученный раствор обрабатывают раствором 3,34 г (7,4 ммоль) 2-этилбутил ((4-нитрофенокси) (фенокси) фосфорил) аланината (Mayes, et al., WO 2013/177219) в 5 мл сухого ДМФ, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре и отслеживают ВЭЖХ. Через один час реакция завершается, и растворитель выпаривают в высоком вакууме. Остаток затем со-выпаривают изм АЦН (2×) и из толуола (1×) и сушат в высоком вакууме с получением ~18 г в виде ярко-желтого полутвердого вещества (все еще содержащего растворитель). Твердое вещество очищают флэш-хроматографией с градиентом 0-5% MeOH в ДХМ. Объединенные фракции продукта десорбируют с получением 4,4 г 2-этилбутил (((3aR,6R,6aR)-6-(3-карбамоилпиридин-1(4H)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси) (фенокси) фосфорил) аланината в виде прозрачного желтого масла (106%: продукт содержит ДМФ и *p*-нитрофенол, ни один из них не влияет на последующие реакции.)

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,9 (с, 1H); 7,3-7,1 (м, 5H); 5,7 (м, 1H); 4,7-4,0 (7H); 3,1 (д, 2H); 1,5 (д, 3H); 1,4-1,2 (м, 10H); 1,16 (с, 3H); 0,8 (дт, 6H).

^{31}P ЯМР (CDCl_3): 3,5 и 3,6 ч./млн.

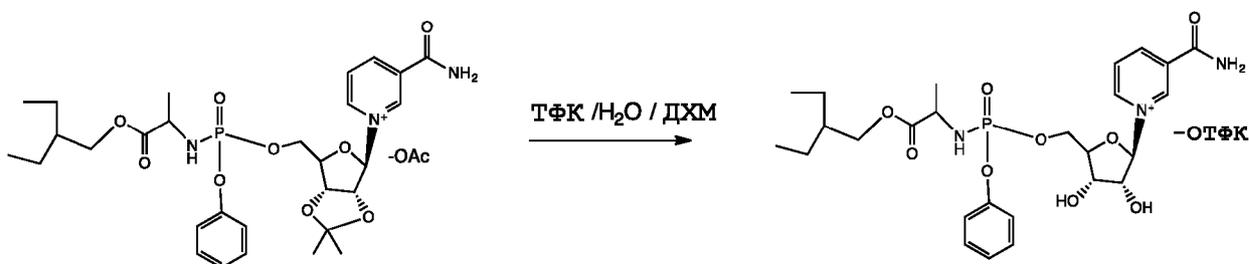
МС (ЭР-АФИ⁺) $m/z=608$ (M⁺).

Пример 9B: Ацетат 2-этилбутил (((3aR,6R,6aR)-6-(3-карбамоил-1 λ^4 -пиридин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси) (фенокси) фосфорил) аланината



В 250 мл колбу загружают 3 г (4,93 ммоль) дигидроацетонида 2-этилбутил (((3*aR*, 6*R*, 6*aR*)-6-(3-карбамоилпиридин-1(4*H*)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)аланината и растворяют в 100 мл MeOH. Раствор обрабатывают раствором 1,23 г (4,93 ммоль) CoAc₂·4H₂O в 25 мл MeOH. Раствор обрабатывают 2 мл 30% водной H₂O₂, и смесь перемешивают при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ВЭЖХ и она практически завершается за 30 минут; добавляют еще 100 мкл перекиси для завершения. Через 30 минут, темный раствор обрабатывают 12 г смолы QuadraSil AP и 10 мл воды. После перемешивания в течение 15 минут, смолу удаляют фильтрацией и твердое вещество промывают MeOH и водой. Фильтрат десорбируют для удаления MeOH, и водный раствор замораживают и лиофилизируют с получением 2,54 г ацетата 2-этилбутил (((3*aR*, 6*R*, 6*aR*)-6-(3-карбамоил-1λ⁴-пиридин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)аланината в виде темного твердого вещества, которое применяют сразу на следующей стадии.

Пример 9С: Трифторацетат 2-этилбутил (((3*S*, 4*R*, 5*R*)-5-(3-карбамоил-1λ⁴-пиридин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)аланината (Соединение 9)



В 250 мл колбу загружают 2,5 г неочищенного ацетата 2-этилбутил (((3*aR*, 6*R*, 6*aR*)-6-(3-карбамоил-1λ⁴-пиридин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)аланината и растворяют в 40 мл ДХМ.

Раствор обрабатывают 40 мл 90% ТФК/10% H₂O, и раствор перемешивают при 37°C. Через 45 минут растворитель десорбируют, и остаток выпаривают в высоком вакууме, затем со-выпаривают с АЦН (2×). Неочищенный продукт разбавляют водой, замораживают и лиофилизируют с получением 3,19 г в виде темного твердого вещества. Твердое вещество очищают флэш-хроматографией с градиентом 10-15% MeOH в ДХМ (содержащем 1% муравьиной кислоты и 2% H₂O). Объединенные фракции десорбируют и затем со-выпаривают с водой (3×) для удаления остаточной муравьиной кислоты. Продукт помещают в воду/АЦН, замораживают и лиофилизируют с получением 1,54 трифторацетата 2-этилбутил (((3*S*, 4*R*, 5*R*)-5-(3-карбамоил-1λ⁴-пиридин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси) (фенокси) фосфорил) аланината в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (36% выход за 2 стадии).

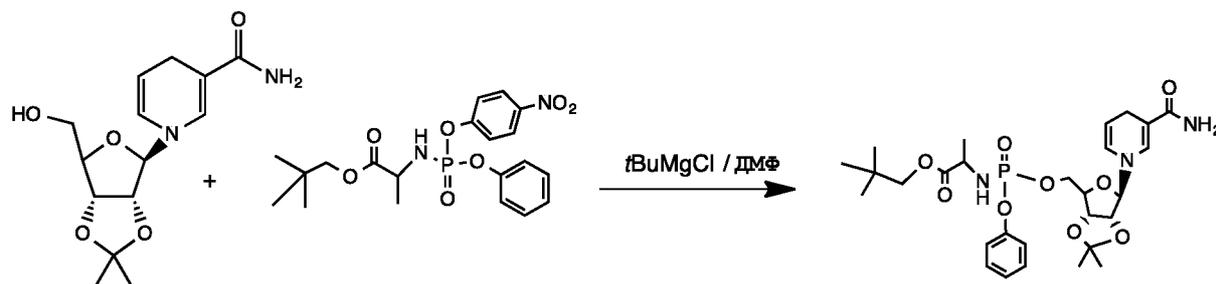
¹H ЯМР (D₂O) (Для некоторых протонных сигналов, диастереомеры четко дифференцированы, как отмечено): δ 9,4 и 9,3 (с, 1H); 9,2 и 9,1 (д, 1H); 9,0 и 8,9 (д, 1H); 8,3 и 8,2 (т, 1H); 7,3 (м, 2H); 7,2 (м, 1H); 7,1 (м, 2H); 6,3 и 6,2 (д, 1H); 4,75 (м, 1H); 4,65 (м, 1H); 4,55 (м, 0,5H); 4,45 (м, 0,5H); 4,33 (м, 0,5H); 4,25 (м, 0,5H); 4,05 (м, 3H); 1,5 (м, 1H); 1,4 (д, 3H); 1,3 (м, 4H).

³¹P ЯМР (D₂O): 5,3 и 5,1 ч./млн.

МС (ЭР-АФИ⁺) m/z=566 (M⁺).

Пример 10: Трифторацетат неопентил (((3*S*, 4*R*, 5*R*)-5-(3-карбамоил-1λ⁴-пиридин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси) (фенокси) фосфорил) аланината (Соединение 10)

Пример 10А: Неопентил (((3*aR*, 6*R*, 6*aR*)-6-(3-карбамоилпиридин-1(4*H*)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)метокси) (фенокси) фосфорил) аланинат



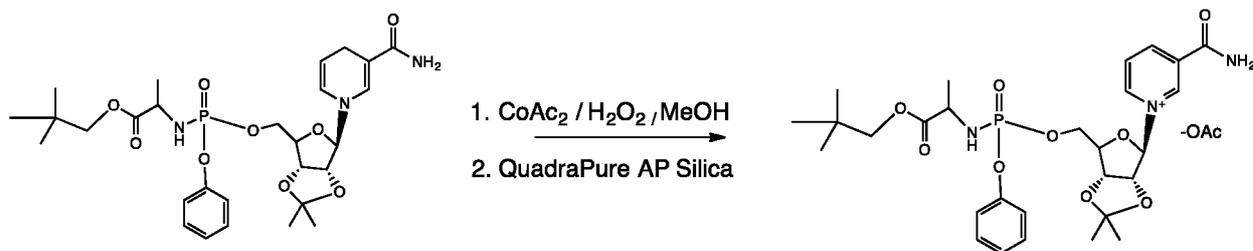
В 100 мл колбу загружают 792 мг (2,7 ммоль) 1-((3aR, 4R, 6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид и промывают азотом. Соединение растворяют в 20 мл сухого ДМФ и обрабатывают хлоридом *трет*-бутилмагния (1М в ТГФ)) и перемешивают в течение 30 минут и затем обрабатывают раствор 1,4 г (3,2 ммоль) неопентил ((4-нитрофенокси) (фенокси) фосфорил) аланинатом (Menghesso, *et al.*, *Antiviral Res.*, **94**, 35 (2012)) в 5 мл сухого ДМФ. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель десорбируют с получением масла, которое со-выпаривают из толуола (2x) и сушат в высоком вакууме с получением 3,1 г. Продукт объединяют с продуктом из предыдущей реакции и очищают флэш-хроматографией с применением градиента 0-10% MeOH в ДХМ. Объединенные фракции продукта выпаривают досуха с получением 2,8 г неопентил (((3aR, 6R, 6aR)-6-(3-карбамоилпиридин-1(4H)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил) метокси) (фенокси) фосфорил) аланината в виде масла.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,0 и 7,9 (с, 2H); 7,3-7,1 (м, 5H); 6,8 и 6,7 (с, 1H); 5,8 (м, 1H); 4,6 (м, 2H); 4,5 (м, 1H); 4,3 (м, 3H); 3,8 (м, 1H); 3,7 (м, 1H); 3,0 (м, 2H); 1,5 (с, 3H); 1,4 (с, 3H); 1,2 d, 3H); 0,9 (9H). (содержит ДМФ 2,9 и 2,8 ч./млн.)

^{31}P (CDCl_3): 3,6 ч./млн. (шд).

МС (ЭР-АФИ⁺) m/z=593 (M⁺).

Пример 10B: Ацетата неопентил (((3aR, 6R, 6aR)-6-(3-карбамоил-1 λ^4 -пиридин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил) метокси) (фенокси) фосфорил) аланината

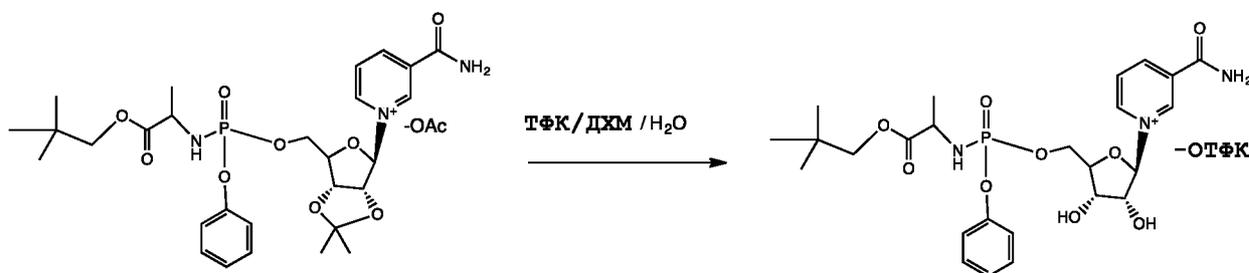


В 250 мл колбу загружают 2,7 г (4,5 ммоль) неопентил (((3aR, 6R, 6aR)-6-(3-карбамоилпиридин-1(4H)-ил)-2,2-

диметилтетрагидрофуру [3,4-*d*] [1,3] диоксол-4-ил) метокси) (фенокси) фосфорил) аланината и растворяют в MeOH. Раствор обрабатывают 1,13 г (4,5 ммоль) CoAc₂·4H₂O, и смесь быстро перемешивают для растворения и обрабатывают 2 мл 30% водной H₂O₂. Темный раствор перемешивают при комнатной температуре и реакцию отслеживают ВЭЖХ. Через 25 минут реакция завершается. Раствор обрабатывают 13 г смолы QuadraSil и 5 мл воды и перемешивают 45 минут. Смолу фильтруют и промывают MeOH и водой. Фильтрат выпаривают *in vacuo*, разбавляют водой, замораживают и лиофилизируют с получением 2,25 г ацетата неопентил (((3*aR*, 6*R*, 6*aR*)-6-(3-карбамоил-1λ⁴-пиридин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуру [3,4-*d*] [1,3] диоксол-4-ил) метокси) (фенокси) фосфорил) аланината в виде темного твердого вещества. Это твердое вещество применяют сразу в следующей реакции.

МС (ЭР-АФИ⁺) *m/z*=592 (M⁺).

Пример 10С: Трифторацетат неопентил (((3*S*, 4*R*, 5*R*)-5-(3-карбамоил-1λ⁴-пиридин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил) метокси) (фенокси) фосфорил) аланината (Соединение 10)



В 250 мл колбу загружают 2,2 г ацетата неопентил (((3*aR*, 6*R*, 6*aR*)-6-(3-карбамоил-1λ⁴-пиридин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуру [3,4-*d*] [1,3] диоксол-4-ил) метокси) (фенокси) фосфорил) аланината и растворяют в 25 мл ДХМ. Раствор обрабатывают 25 мл 90% ТФК/Н₂О и перемешивают при 37°C. Через 45 минут растворитель десорбируют в высоком вакууме и остаток со-выпаривают с АЦН (2×), затем разбавляют водой, замораживают и лиофилизируют с получением 3,19 г в виде темного твердого вещества. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией с градиентом 5-15% MeOH в ДХМ, содержащим 1%

HCO_2H -2% H_2O . Объединенные фракции десорбируют и со-выпаривают с водой (3×) для удаления муравьиной кислоты. Продукт помещают в воду и АЦН, замораживают и лиофилизируют с получением 496 мг трифторацетата неопентил (((3*S*, 4*R*, 5*R*)-5-(3-карбамоил-1 λ^4 -пиридин-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)аланината в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

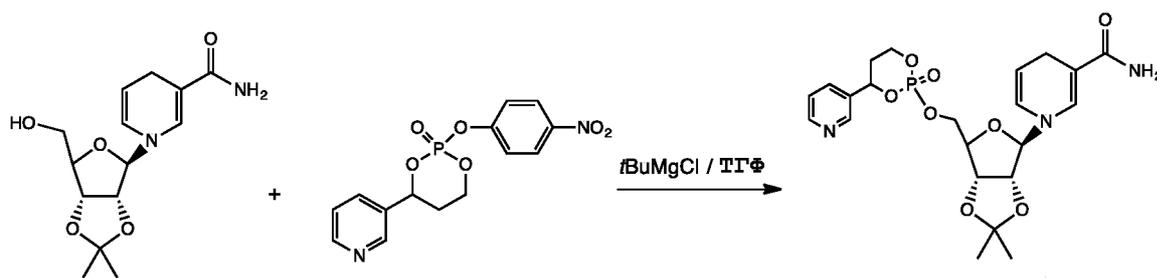
^1H ЯМР (АЦН- d_3) (Для некоторых протоновых сигналов, диастереомеры четко дифференцированы, как отмечено): δ 9,7 и 9,6 (ш с, 1H); 9,2 и 9,0 (м, 1H); 8,6 (м, 1H); 8,2 (д, 1H); 7,4-7,1 (м, 5H); 6,2 и 6,1 (м, 1H); 4,85 (м, 2H); 4,6-3,9 (5H); 3,7 (м, 1H); 1,37 и 1,36 (д, 3H); 0,95 (9H).

^{31}P ЯМР (АЦН- d_3): 5,4 ч./млн. (шд)

МС (ЭР-АФИ⁺) $m/z=552$ (M⁺).

Пример 11: Трифторацетат 1-((2*R*, 3*R*, 4*S*)-3,4-дигидрокси-5-(((2-окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-1 λ^4 -пиридин-3-карбоксамид (Соединение 11)

Пример 11А: 1-((3*aR*, 4*R*, 6*aR*)-2,2-диметил-6-(((2-окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)окси)метил)тетрагидрофурано[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид



В 250 мл колбу загружают 2,0 г (6,76 ммоль) 1-((3*aR*, 4*R*, 6*aR*)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид и промывают азотом. Соединение растворяют в 25 мл сухого ДМФ и обрабатывают 10,1 мл (10,1 ммоль) хлоридом *трет*-бутилмагния (1М в ТГФ) и перемешивают в течение 30 минут. Темный раствор обрабатывают раствором 2,5 г (7,44 ммоль) 2-оксида (\pm)-2-(4-

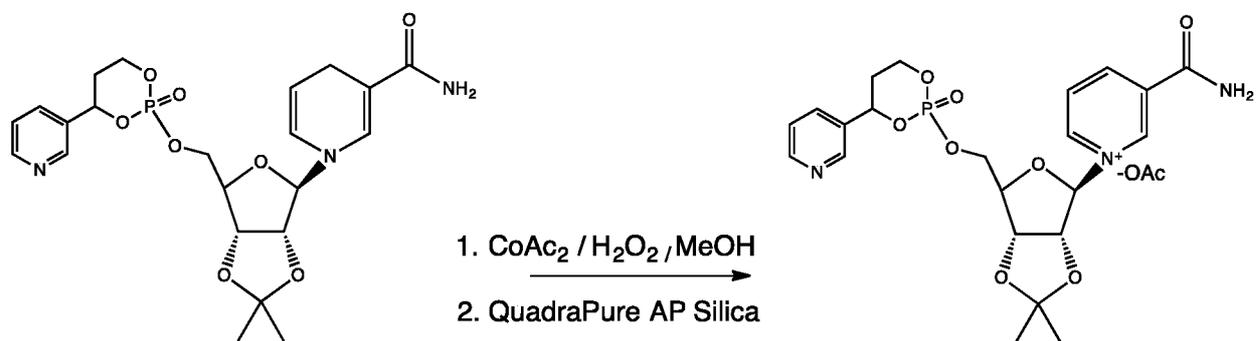
нитрофенокси)-4-(пиридин-3-ил)-1,3,2-диоксафосфинана (Reddy, *et al.*, *J. Med. Chem.*, **51**, 666 (2008) в 12 мл сухого ДМФ, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель десорбируют с получением темного масла, которое со-выпаривают из АЦН (2×). При добавлении АЦН выпадает осадок, который удаляют фильтрацией и промывают АЦН. Объединенные фильтраты выпаривают с получением 1,3 г в виде масла. Масло очищают флэш-хроматографией с 5-25% MeOH в ДХМ. Объединенные фракции продукта выпаривают с получением 1,3 г 1-((3aR,4R,6aR)-2,2-диметил-6-(((2-оксидо-4-(пиридин-3-ил)-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)тетрагидрофуру[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид в виде бледно-желтого твердого вещества, которое применяют сразу в следующей реакции.

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 8,7 (д, 1H); 8,6 (д, 1H); 7,9 (д, 1H); 7,5 (дд, 1H); 6,1 (д, 1H); 4,9 (д, 1H); 4,7-3,2 (10H); 2,4 (м, 1H); 2,3 (м, 1H); 1,4 (с, 3H); 1,3 (с, 3H).

^{31}P ЯМР (DMCO-d_6): -6,1 и -6,2 ч./млн.

МС (ЭР-АФИ⁺) $m/z=493$ (M^+).

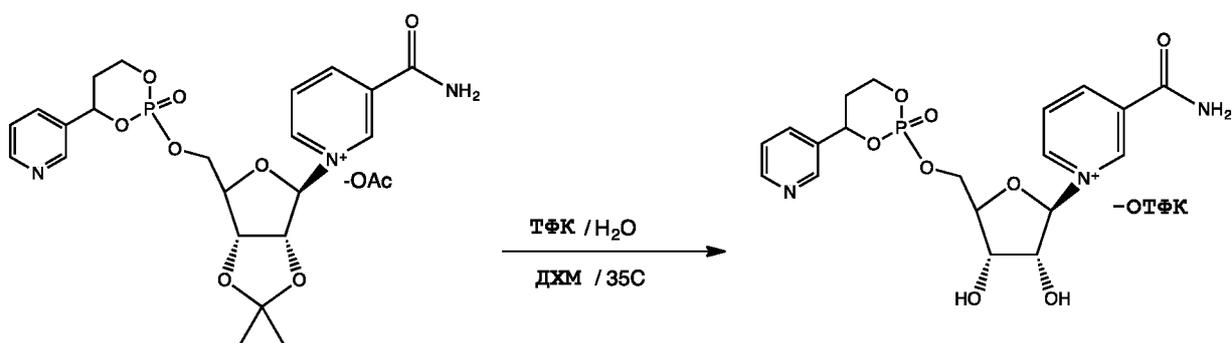
Пример 11В: Ацетат 1-((3aR,4R,6aR)-2,2-диметил-6-(((2-оксидо-4-(пиридин-3-ил)-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)тетрагидрофуру[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1λ⁴-пиридин-3-карбоксамид



В колбу загружают раствор 1,8 г (2,5 ммоль) 1-((3aR,4R,6aR)-2,2-диметил-6-(((2-оксидо-4-(пиридин-3-ил)-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)тетрагидрофуру[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид в 50 мл MeOH. Его обрабатывают 613 мг (2,5 ммоль) $\text{CoAc}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и

перемешивают до растворения, затем обрабатывают 750 мкл 30% водной H_2O_2 . Темный раствор перемешивают при комнатной температуре и реакцию отслеживают ЖХ/МС. Через 45 минут раствор обрабатывают 4,5 г смолы QuadaSil AP и 5 мл воды. Смесь перемешивают в течение 90 минут, фильтруют, и смолу промывают водой и MeOH. Фильтрат десорбируют, замораживают и лиофилизируют с получением 1,8 г ацетата 1-((3*aR*, 4*R*, 6*aR*)-2,2-диметил-6-((2-оксидо-4-(пиридин-3-ил)-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)тетрагидрофуоро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)-1 λ^4 -пиридин-3-карбоксамид в виде бесцветного твердого вещества, которое применяют сразу в следующей реакции. ЖХ/МС показывает один пик продукта с МС (ЭР-АФИ⁺) $m/z=493$ (M⁺).

Пример 11С: Трифторацетат 1-((2*R*, 3*R*, 4*S*)-3,4-дигидрокси-5-((2-оксидо-4-(пиридин-3-ил)-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-1 λ^4 -пиридин-3-карбоксамид (Соединение 11)



В 250 мл колбу загружают 1,8 г (3,3 ммоль) 1-((3*aR*, 4*R*, 6*aR*)-2,2-диметил-6-((2-оксидо-4-(пиридин-3-ил)-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)тетрагидрофуоро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)-1 λ^4 -пиридин-3-карбоксамид. Его растворяют в 25 мл ДХМ и обрабатывают 25 мл 90% ТФК/ H_2O , и темный раствор перемешивают при 35°C. Через 2 часа растворители десорбируют, и остаток со-выпаривают из АЦН (2×). Остаток помещают в воду, замораживают и лиофилизируют с получением 3,09 г в виде синего твердого вещества. Твердое вещество очищают флэш-хроматографией с градиентом 15-20% MeOH в ДХМ, содержащем 1% муравьиной кислоты и 3% воды. Фракции продукта объединяют и десорбируют и со-выпаривают из воды (2×). Продукт помещают в воду, замораживают и

лиофилизируют с получением 620 мг трифторацетата 1-((2*R*, 3*R*, 4*S*)-3,4-дигидрокси-5-((2-оксидо-4-(пиридин-3-ил)-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)-1 λ^4 -пиридин-3-карбоксамид в виде бледно-синего твердого вещества (33%).

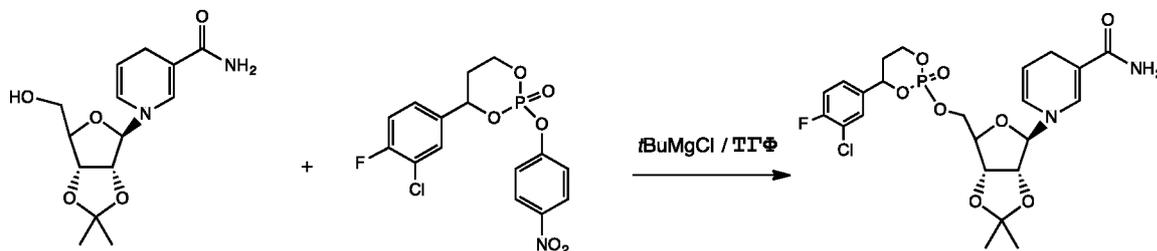
^1H ЯМР (D_2O): δ 9,3 и 9,2 (с, 1H); 9,1 (м, 1H); 8,8 (м, 1H); 8,5 (м, 1H); 8,1 (м, 1H); 7,9 (м, 1H); 7,5 (м, 1H); 6,1 и 6,0 (д, 1H); 4,6-4,3 (9H); 2,4-2,2 (2H).

^{31}P ЯМР (D_2O): -4,7 и -4,9 ч./млн.

МС (ЭР-АФИ⁺) $m/z=452$ (M^+).

Пример 12: Трифторацетат 1-((2*R*, 3*R*, 4*S*)-5-((4-(3-хлор-4-фторфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)-1 λ^4 -пиридин-3-карбоксамид (Соединение 12)

Пример 12А: 1-((3*aR*, 4*R*, 6*aR*)-6-((4-(3-Хлор-4-фторфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид



В 500 мл круглодонную колбу загружают 2,89 г (9,8 ммоль) 1-((3*aR*, 4*R*, 6*aR*)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид и промывают азотом. Этот продукт растворяют в 75 мл сухого ДМФ и обрабатывают 14,7 мл (14,7 ммоль) хлоридом *трет*-бутилмагния (1М в ТГФ), и раствор перемешивают в течение 30 минут. Этот раствор обрабатывают раствором 4,16 г (10,7 ммоль) 2-оксида (±)-4-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(4-нитрофенокси)-1,3,2-диоксафосфинана (Erion, *et al.* межд. заявка РСТ 2007/022073) в 75 мл сухого ДМФ и реакционную смесь нагревают до 45°C и перемешивают. Реакцию отслеживают ВЭЖХ и она завершается через 3 часа, смесь охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь десорбируют в высоком вакууме с получением густого масла. Его помещают в ~250

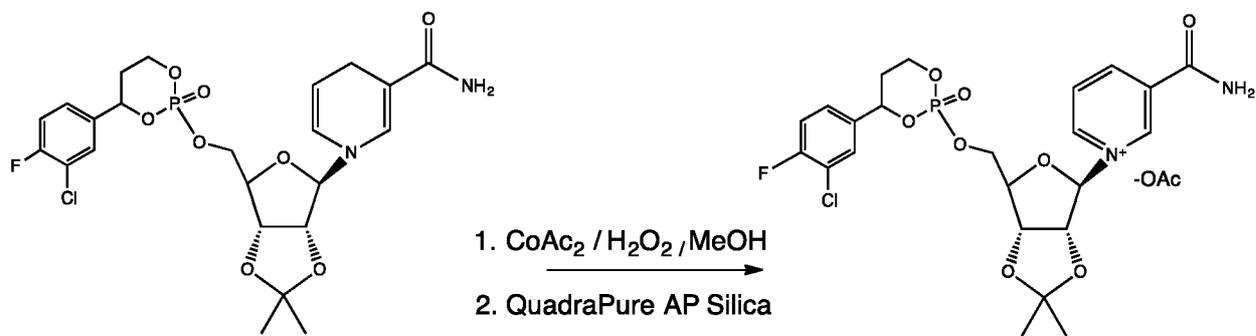
мл ДХМ и экстрагируют 3× 200 мл воды, затем насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают с получением 5 г в виде темного твердого вещества. Его очищают флэш-хроматографией с применением градиента 0-10% MeOH в ДХМ. Фракции продукта объединяют и выпаривают с получением 2,65 г 1-((3aR,4R,6aR)-6-(((4-(3-хлор-4-фторфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид в виде желтого/оранжевого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,0 (с, ~2H); 7,5-7,0 (м, 5H); 5,6 (д, 1H); 4,9-4,2 (м, 9H); 3,1 (д, 2H); 2,3 (м, 1H); 2,1 (м, 1H); 1,5 (с, 3H); 1,3 (с, 3H). Также присутствует остаточный ДМФ.

^{31}P ЯМР (CDCl_3): -4,8 и -5,0 ч./млн.

МС (ЭР-АФИ⁺) m/z=545 (M⁺).

Пример 12В: Ацетат 1-((3aR,4R,6aR)-6-(((4-(3-хлор-4-фторфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1 λ^4 -пиридин-3-карбоксамид

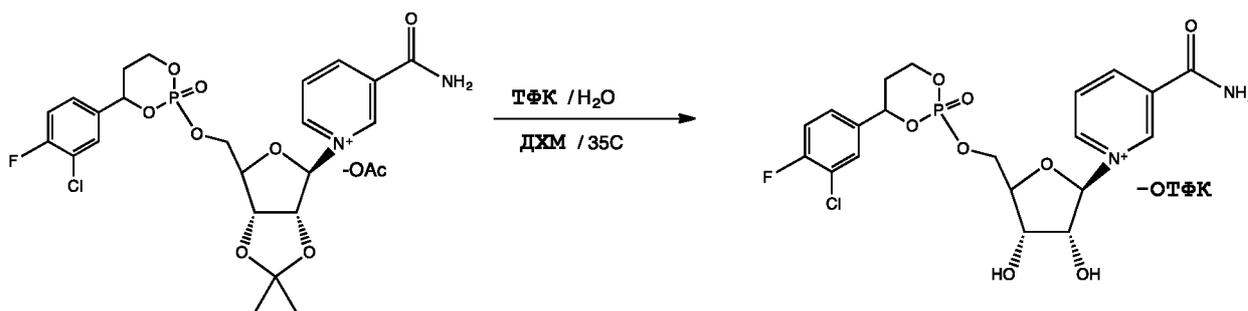


В 250 мл колбу загружают 2,15 г (3,95 ммоль) 1-((3aR,4R,6aR)-6-(((4-(3-хлор-4-фторфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид и обрабатывают раствором 982 мг (3,95 ммоль) $\text{CoAc}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ в 100 мл MeOH, который охлаждают до 0°C. Раствор обрабатывают 900 мкл 30% H_2O_2 , и смесь нагревают до комнатной температуры и реакцию отслеживают ВЭЖХ. Реакция на ~50% завершена через 1 час и смесь обрабатывают дополнительными 950 мкл H_2O_2 в течение следующих

трех часов. Затем реакционную смесь обрабатывают 10 г Quadrasil AP и 10 мл воды и перемешивают при комнатной температуре в течение 90 минут. Смолу удаляют фильтрацией, твердое вещество промывают водой и MeOH и фильтрат десорбируют с получением 3 г ацетата 1-((3aR, 4R, 6aR)-6-(((4-(3-хлор-4-фторфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1λ⁴-пиридин-3-карбоксамид в виде темного твердого вещества. Неочищенный продукт применяют сразу в следующей реакции.

МС (ЭР-АФИ⁺) m/z=543 (M⁺)

Пример 12С: Трифторацетат 1-((2R, 3R, 4S)-5-(((4-(3-Хлор-4-фторфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-1λ⁴-пиридин-3-карбоксамид (Соединение 12)



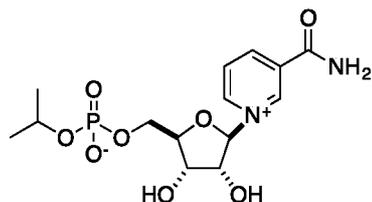
В 500 мл колбу загружают 2,4 г (3,92 ммоль) ацетата 1-((3aR, 4R, 6aR)-6-(((4-(3-хлор-4-фторфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1λ⁴-пиридин-3-карбоксамид. Это соединение растворяют в 25 мл ДХМ и обрабатывают 25 мл 90% ТФК/Н₂О. Темный раствор перемешивают при 35°С в течение 1 часа. Растворитель десорбируют в высоком вакууме и со-выпаривают с АЦН (2×). Остаток разбавляют водой, замораживают, и лиофилизируют с получением 3 г темного полутвердого вещества. Его очищают флэш-хроматографией с применением градиента 10-30% MeOH в ДХМ, содержащем 1% муравьиной кислоты и 2% воды. Объединенные фракции продукта объединяют, десорбируют, со-выпаривают из воды, помещают в воду, замораживают и лиофилизируют с получением 510 мг трифторацетата 1-((2R, 3R, 4S)-5-(((4-(3-хлор-4-фторфенил)-2-оксидо-1,3,2-диоксафосфинан-2-ил)окси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-

ил) -1λ⁴-пиридин-3-карбоксамид в виде бледно-желтого твердого вещества (21%). ЖХ/МС показывает два пика, соответствующих двум диастереомерам, каждый с одинаковой массой. МС (ЭР-АФИ⁺) m/z=503 (M⁺).

¹H ЯМР (D₂O) (Для некоторых протонных сигналов, диастереомеры четко дифференцированы, как отмечено): δ 9,3 и 9,2 (с, 1H); 9,1 и 9,0 (д, 1H); 8,6 (м, 1H); 8,1 (м, 1H); 7,3 (м, 3H); 6,2 и 6,1 (д, 1H); 4,5-3,6 (м, 10H); 2,1 (м, 1H); 1,9 (м, 1H).

³¹P ЯМР (D₂O): 4,5 и 4,9 ч./млн.; 5,9 и 6,3 ч./млн. Эти сигналы соответствуют четырем диастереомерам, полученным из хиральных центров, полученные на рацемическом диоле и фосфоре.

Пример 13: ((2R,3S,4R,5R)-5-(3-карбамоилпиридин-1-ий-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил) метилизопропилфосфат (Соединение 13)



В 50 мл приемную колбу загружают 2,15 г (5,32 ммоль) трифторметансульфоната 3-карбамоил-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (трифторметансульфонат никотинамидрибозид). (Sauve et al. WO2007061798). Этот продукт суспендируют в 12 мл безводного ацетонитрила, затем концентрируют в вакууме (35°C, около 1 торр) до пены. Добавляют мешалку, и колбу помещают под аргон. Туда добавляют 13 мл триметилфосфата. Смесь охлаждают на ледяной бане, затем 973 микролитра (10,6 ммоль) оксихлорида фосфора добавляют через шприц одной порцией. Реакционную смесь перемешивают при охлаждении на ледяной бане в течение 6,75 ч, затем 3,5 г (58,2 ммоль) изопропанола добавляют одной порцией. Смесь выдерживают при 4°C в течение 24 ч, затем 5 мл воды добавляют одной порцией и смесь выдерживают при 4°C в течение еще 15 ч.

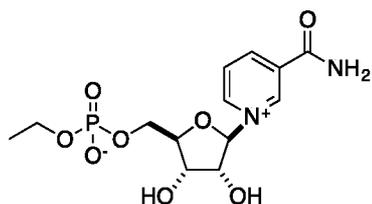
Непосредственно перед хроматографией реакционную смесь

разбавляют 30 мл этилацетата. 100 г колонку Quadrasil AP регулируют по методике, описанной в J. Org. Chem., 2012, 77, 7319-7329. После регулировки колонку предварительно уравнивают этилацетатом и доливают 10 мл этилацетата. Неочищенную реакционную смесь в этилацетате добавляют сверху колонки, затем элюируют в колонку. Колонку элюируют последовательно 200 мл этилацетата, затем 550 мл 60:40 (об.:об.) этилацетата:метанола, собирая 35 мл фракций. Фракции проверяют ЖХМС на присутствие продукта ($m/z=377$ ($M+H$)⁺). Фракции, которые на >98% чистые по ЖХМС объединяют и концентрируют в вакууме до белой пены. К пене добавляют еще 35 мл 60:40 этилацетата:метанола с получением кристаллов. Кристаллы фильтруют и сушат в вакууме с получением 197 мг (10%) указанного в заголовке продукта. Надосадочную жидкость концентрируют в вакууме. Остаток концентрации перемешивают с 80:20 этилацетатом:метанолом с получением дополнительных кристаллов. Эти кристаллы фильтруют, промывают 90:10 этилацетатом:метанолом, затем сушат в вакууме с получением 329 мг (17%) указанного в заголовке продукта. Общий выход составляет 526 мг (27%) бесцветного кристаллического твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 9,42 (д, 1H, J=1,5 Гц), 9,24 (д, 1H, J=6,3 Гц), 8,95 (дт, 1H, J=8,1, 1,5 Гц), 8,26 (дд, 1H, J=8,1, 6,3 Гц), 6,18 (д, 1H, J=5,5 Гц), 4,59 (квинтет, 1H, J=2,5 Гц), 4,50 (т, 1H, J=5,2 Гц), 4,39 (дд, 1H, J=5,0, 3,0 Гц), 4,38-4,32 (м, 1H), 4,26 (ддд, 1H, J=12,0, 4,5, 2,4 Гц), 4,10 (ддд, 1H, J=12,0, 5,1, 2,2 Гц), 1,19 (дд, 6H, J=6,2, 2,3 Гц).

МС (ЭР-АФИ⁺) $m/z=377,0$ ($M+H$)⁺.

Пример 14: ((2R,3S,4R,5R)-5-(3-Карбамоилпиридин-1-ий-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилэтилфосфат (Соединение 14)



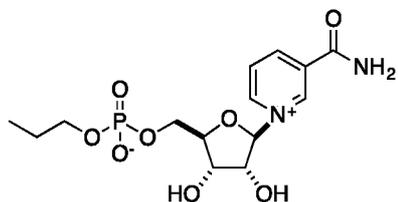
Это соединение получают согласно Примеру 13, заменяя

этиловым спиртом изопропанол. Продукт очищают так же, элюируя через 100 г колонку Quadrasil AP сначала этилацетатом для удаления реакционного растворителя, затем 50:50 этилацетатом:метанолом для удаления примесей, и наконец, 30:70 этилацетатом:метанолом для выделения продукта. Концентрация продукта, содержащего фракции с последующим растворением остатка и лиофилизацией дает 293 мг (15%) продукта в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 9,41 (д, 1H, $J=1,6$ Гц), 9,23 (дд, 1H, $J=6,3, 1,2$ Гц), 8,95 (дт, 1H, $J=8,1, 1,6$ Гц), 8,26 (дд, 1H, $J=8,1, 6,3$ Гц), 6,18 (д, 1H, $J=5,4$ Гц), 4,60 (квинтет, 1H, $J=2,6$ Гц), 4,50 (т, 1H, $J=5,2$ Гц), 4,39 (дд, $J=5,1, 2,7$ Гц), 4,27 (ддд, 1H, $J=12,0, 4,4, 2,4$ Гц), 4,11 (ддд, 1H, $J=12,0, 5,2, 2,3$ Гц), 3,87 (квинтет, 2H, $J=7,2$ Гц), 1,19 (тд, 3H, $J=7,1, 0,5$ Гц).

МС (ЭР-АФИ⁺) $m/z=362,9$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 15: ((2R,3S,4R,5R)-5-(3-Карбамоилпиридин-1-ий-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилпропилфосфат (Соединение 15)



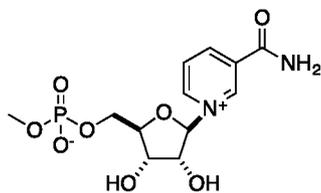
Это соединение получают согласно Примеру 13, заменяя n-пропиловым спиртом изопропанол и перемешивая в течение 1,25 ч вместо 24 ч до добавления воды. Продукт очищают так же, элюируя через 100 г колонку Quadrasil AP сначала этилацетатом для удаления реакционного растворителя, затем 70:30 этилацетатом:метанолом для элюирования продукта. Продукт из колонки перекристаллизовывают из 70:30 этилацетата:метанола с получением 771 мг (40%) продукта в виде бесцветного кристаллического твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 9,42 (м, 1H), 9,23 (м, 1H), 8,95 (дт, 1H, $J=8,1, 1,5$ Гц), 8,26 (дд, 1H, $J=8,1, 6,4$ Гц), 6,18 (д, 1H, $J=5,4$ Гц), 4,60 (квинтет, 1H, $J=2,5$ Гц), 4,50 (т, 1H, $J=5,2$ Гц), 4,40 (дд, 1H, $J=5,1, 2,7$ Гц), 4,27 (ддд, $J=12,0, 4,4, 2,4$

Гц), 4,11 (ддд, 1H, J=12,0, 5,2, 2,2 Гц), 3,76 (м, 2H), 1,56 (м, 2H), 0,84 (т, 3H, J=7,4 Гц).

МС (ЭР-АФИ⁺) m/z=377,0 (M+H⁺).

Пример 16: ((2R,3S,4R,5R)-5-(3-Карбамоилпиридин-1-ий-1-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилметилфосфат (Соединение 16)



В 100 мл приемную колбу загружают 4,62 г (11 ммоль) трифторметансульфоната 3-карбамоил-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (трифторметансульфоната никотинамидрибозид). Туда добавляют 50 мл безводного ацетонитрила, затем смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 15 мин и концентрируют в вакууме до светло-желтой пены. Пену выдерживают в атмосфере аргона. К этой пене добавляют 25 мл триметилфосфата через шприц при температуре окружающей среды. Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 5 мин, затем охлаждают на ледяной бане. Туда добавляют 4,2 мл (45,9 ммоль) POCl₃. Смесь перемешивают при охлаждении льдом в течение 3 ч, затем раствор хлорида/трифторметансульфоната 3-карбамоил-1-((2R,3R,4S,5R)-5-(((дихлорфосфорил)окси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия применяют для дальнейшего получения сложного эфира фосфата.

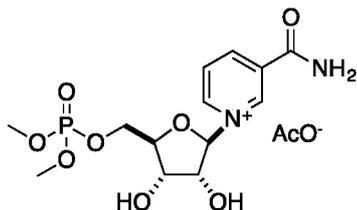
9,5 г полученной выше реакционной смеси помещают в 50 мл приемную колбу под аргоном и охлаждают на ледяной бане. Туда добавляют 1,0 мл метанола, затем смесь перемешивают в течение 10 мин. Затем добавляют 6 мл воды, затем раствор хранят при 4°C в течение трех дней. Продукт очищают элюированием через 100 г колонку Quadrasil AP, которую регулируют по методике, описанной в J. Org. Chem. 2012, 77, 7319-7329, и затем помещают в этилацетат. Реакционную смесь разбавляют 60 мл этилацетата и 10 мл метанола. Смесь элюируют в колонку, затем колонку элюируют 100 мл 80:20 (об.:об.) этилацетатом:метанолом, затем 450 мл

30:70 этилацетатом:метанолом. Приблизительно 20 мл фракций собирают во время элюирования 30:70 этилацетатом:метанолом. Фракции, содержащие продукт, идентифицируют ЖХМС. Их объединяют и концентрируют в вакууме до маслянистого остатка. Его затем промывают 2×3 мл водой для удаления остаточных органических растворителей. Остаток помещают в 3 мл воды и фильтруют через ватный тампон, затем ватный тампон промывают еще 7 мл воды. Водный раствор замораживают и лиофилизируют с получением 263 мг (18%) бесцветного твердого вещества. Чистота продукта составляет >98% по ЖХМС, отслеживая при 214 нм.

^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 9,41 (м, 1H), 9,22 (м, 1H), 8,95 (дт, 1H, $J=8,1, 1,5$ Гц), 8,26 (дд, 1H, $J=8,0, 6,4$ Гц), 6,18 (д, 1H, $J=5,4$ Гц), 4,60 (квинтет, 1H, $J=2,6$ Гц), 4,50 (т, 1H, $J=5,2$ Гц), 4,40 (дд, 1H, $J=5,1, 2,8$ Гц), 4,27 (ддд, 1H, $J=12,0, 4,4, 2,4$ Гц), 4,11 (ддд, 1H, $J=12,0, 5,2, 2,3$ Гц), 3,52 (д, 3H, $J=10,8$ Гц).

МС (ЭР-АФИ⁺) $m/z=349,0$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 17: Ацетат 3-карбамоил-1-((2R,3R,4S,5R)-5-((диметоксифосфорил)окси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (Соединение 17)



В 100 мл приемную колбу загружают 4,62 г (11 ммоль) трифторметансульфоната 3-карбамоил-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (трифторметансульфоната никотинамидрибозид). Туда добавляют 50 мл безводного ацетонитрила, затем смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 15 мин и концентрируют в вакууме до светло-желтой пены. Пену выдерживают в атмосфере аргона. К пене добавляют 25 мл триметилфосфата через шприц при температуре окружающей среды. Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 5 мин, затем охлаждают на ледяной бане. Туда добавляют 4,2 мл (45,9 ммоль) POCl_3 . Смесь

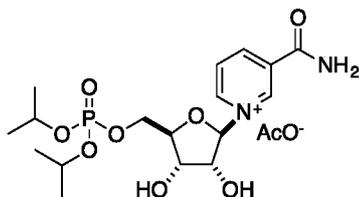
перемешивают при охлаждении льдом в течение 3 ч, затем раствор хлорида/трифторметансульфоната 3-карбамоил-1-((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-5-(((дихлорфосфорил)окси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия применяют в последующем получении сложного эфира фосфата. 10 г этого раствора добавляют к 10 мл ледяного метанола. Раствор перемешивают при охлаждении на льду в течение 45 мин.

Продукт очищают элюированием через 100 г колонку Quadrasil AP, которую регулируют по методике, описанной в J. Org. Chem. 2012, 77, 7319-7329, и затем помещают в этилацетат. Реакционную смесь разбавляют 90 мл этилацетата и элюируют в колонку. Затем колонку элюируют 250 мл этилацетата, затем 400 мл 70:30 этилацетата:метанола, и собирают 20 мл фракции во время элюирования этилацетатом:метанолом. Фракции, содержащие продукт, идентифицируют ЖХМС. Фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют в вакууме до маслянистого остатка. Его затем промывают 3 мл воды, затем 3 мл метанола с получением продукта в виде гигроскопичного аморфного твердого вещества, 133 мг (8%).

¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 9,38 (м, 1H), 9,15 (м, 1H), 8,95 (дт, 1H, J=8,1, 1,5 Гц), 8,26 (дд, 1H, J=8,1, 6,3 Гц), 6,23 (д, 1H, J=4,6 Гц), 4,62 (дт, 1H, J=6,5, 3,2 Гц), 4,55 (ддд, 1H, J=12,0, 4,9, 2,5 Гц), 4,44 (т, 1H, J=4,8 Гц), 4,40 (ддд, 1H, J=12,0, 5,6, 3,1 Гц), 4,36 (дд, 1H, J=5,0, 4,1 Гц), 3,77 (д, 3H, J=5,3 Гц), 3,75 (д, 3H, J=5,3 Гц), 1,87 (с, 3H).

МС (ЭР-АФИ⁺) m/z=363,0 (M⁺).

Пример 18: Ацетат 3-карбамоил-1-((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-5-(((диизопропокси)фосфорил)окси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (Соединение 18)

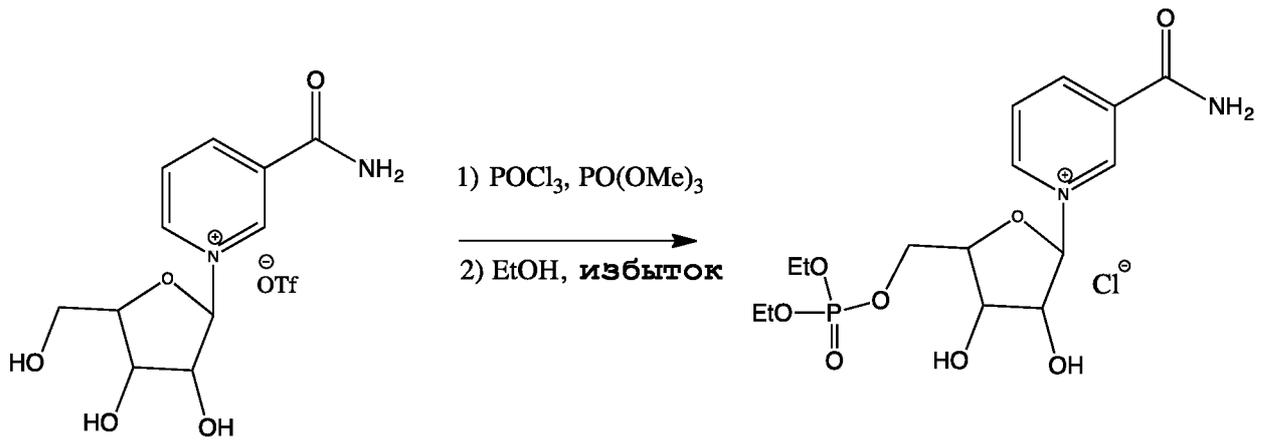


В 100 мл принимающую колбу загружают 4,62 г (11 ммоль) трифторметансульфоната 3-карбамоил-1-((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия

(трифторметансульфоната никотинамидрибозид). Туда добавляют 50 мл безводного ацетонитрила, затем смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 15 мин и концентрируют в вакууме до светло-желтой пены. Пену выдерживают в атмосфере аргона. К пене добавляют 25 мл триметилфосфата через шприц при температуре окружающей среды. Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 5 мин, затем охлаждают на ледяной бане. Туда добавляют 4,2 мл (45,9 ммоль) POCl_3 . Смесь перемешивают при охлаждении льдом в течение 3 ч, затем раствор хлорида/трифторметансульфоната 3-карбамоил-1-((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-5-(((дихлорфосфорил)окси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия применяют в последующем получении сложного эфира фосфата. Аликвоту этого раствора, содержащую приблизительно 1,15 г промежуточного дихлорфосфорила, разбавляют 7 мл изопропанола, затем смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение двух дней.

Продукт очищают элюированием через 100 г колонку Quadrasil AP с применением последовательности, такой как для очистки ацетата 3-карбамоил-1-((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-5-(((диметоксифосфорил)окси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия. После концентрации фракций, содержащих продукт, остаток выдавливают 2×5 мл воды, избегая концентрации досуха, и концентрируют до около 2 мл остаточного объема каждый раз. Остаточный раствор разбавляют 5 мл воды, фильтруют через 0,45 микронный фильтр, затем фильтр промывают 2×3 мл воды. Объединенный фильтрат и промывки замораживают и лиофилизируют с получением 413 мг (28%) аморфного твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 9,38 (м, 1H), 9,16 (м, 1H), 8,97 (дт, 1H, $J=8,1, 1,5$ Гц), 8,27 (м, 1H), 6,23 (д, 1H, $J=4,7$ Гц), 4,63 (м, 3H), 4,49 (ддд, 1H, $J=12,0, 4,7, 2,5$ Гц), 4,42 (т, 1H, $J=4,9$ Гц), 4,34 (м, 2H), 1,89 (с, 3H), 1,27 (м, 9H), 1,23 (д, 3H, $J=6,2$ Гц). МС (ЭР-АФИ⁺) $m/z=419,0$ (M⁺).

Пример 19: Хлорид 3-карбамоил-1-(5-(((диэтоксифосфорил)окси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидро furan-2-ил)пиридин-1-ия (Соединение 19)



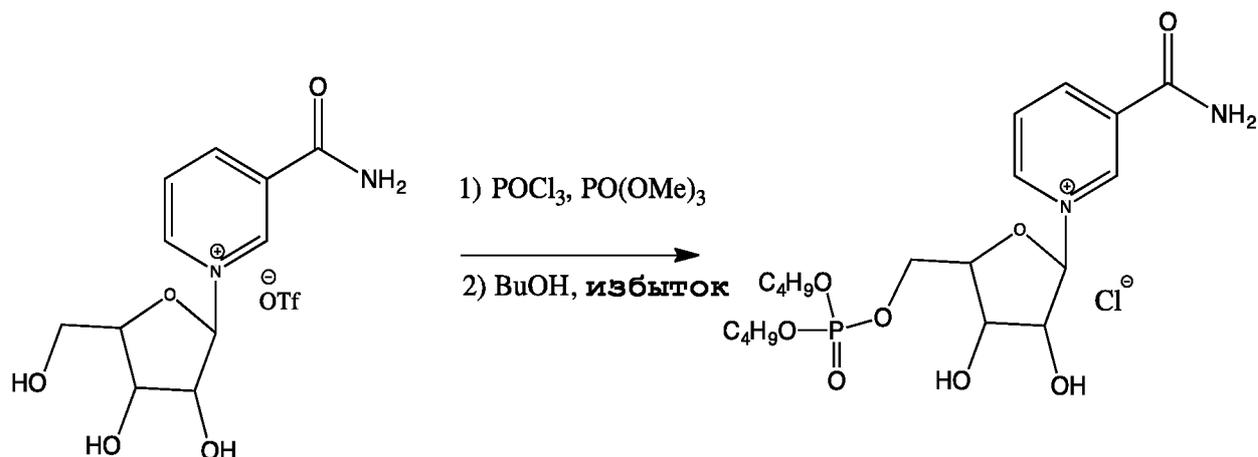
Трифлат никотинамидрибозида (1,3 г, 3,22 ммоль) помещают в 10 мл одnogорлую круглодонную колбу под N_2 . Свежедистиллированный триметилфосфат (2,6 мл) добавляют через шприц, и смесь перемешивают до образования раствора (15 мин). Этот раствор помещают в вакуум на 15 минут для удаления летучих вещества, затем помещают под N_2 . Раствор охлаждают на бане лед-вода в течение 10 минут, затем оксихлорид фосфора (1,30 мл, 2,14 г, 13,8 ммоль, 4,3 эквивалента) добавляют по каплям в течение более 10 минут. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа, помещают в 4°C холодильник и оставляют взаимодействовать в течение ночи. Реакцию проверяют ВЭЖХ на завершенность и затем помещают в баню лед-вода и этанол (5,0 мл, 3,95 г, 85,6 ммоль, 26,6 эквивалента) добавляют по каплям в течение более 6 минут. Реакционную смесь вынимают из холодной бани и нагревают до комнатной температуры в течение 4 часов. В это время реакционную смесь добавляют по каплям в хорошо перемешиваемый раствор диэтилового эфира (100 мл). Перемешивание останавливают, и верхний слой декантируют. Тяжелое масло растворяют в минимуме этанола и по каплям добавляют к хорошо перемешиваемому диэтиловому эфиру. Перемешивание останавливают, и эфирный слой декантируют. Полученное тяжелое масло помещают в вакуум, и полученную пену очищают с применением препаративной хроматографии на силикагеле с применением 7:3:0,5 ДХМ:MeOH:муравьиной кислоты. Это дает 0,760 г прозрачного масла, которое все еще содержит небольшое количество триметилфосфата, но которое идентифицируют как диэтил NMN по ВЭЖХ/МС, ^1H и ^{31}P ЯМР.

^1H ЯМР (D_2O) δ 9,31 (шс, 1H), 9,08 (м, 1H), 8,88 (1H, д), 8,21 (м, 2H), 6,15 (1H, д), 4,55-4,45 (2H, м), 4,34-4,25 (3H, м), 4,04 (4H, м), 1,22-1,13 (6H, м)

^{31}P ЯМР (D_2O) δ -2,21

МС (ИЭР+) m/z = 391 (M+)

Пример 20: Хлорид 3-карбамоил-1-(5-((дибутоксифосфорил)окси)метил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (Соединение 20)



Трифлат никотинамидрибозида (1,57 г, 3,90 ммоль) помещают в 10 мл одногорлую круглодонную колбу и со-выпаривают с сухим АЦН (2 мл). Свежедистиллированный триметилфосфат (2,0 мл) добавляют через шприц и смесь перемешивают до гомогенности (приблизительно 30 минут). Раствор дегазируют в течение 5 минут, затем помещают под N_2 . Его охлаждают в бане с ледяной водой в течение 10 минут, затем оксихлорид фосфора (0,73 мл, 1,20 г, 7,8 ммоль, 2 экв.) добавляют по каплям через шприц в течение более 5 минут. Реакционную смесь хранят в ледяной бане в течение 30 минут, затем помещают в 4°C холодильник в течение ночи. Реакцию отслеживают гашением H_2O , затем ВЭЖХ, по завершении реакцию смесь помещают в баню с ледяной водой и $n\text{-BuOH}$ (2 мл, 1,62 г, 21,9 ммоль, 5,6 экв.) добавляют по каплям через шприц. Смесь перемешивают в течение 30 минут затем помещают в холодильник на 2 дня. В это время ВЭЖХ анализ показывает образование приблизительно 60% диэфира, поэтому добавляют диэтиловый эфир, и полученное прозрачное тяжелое масло помещают в вакуум. Выделение продукта осуществляют препаративным разделением на силикагеле с

применением системы 7:3:0,5 ДХМ:МеОН:муравьиная кислота.

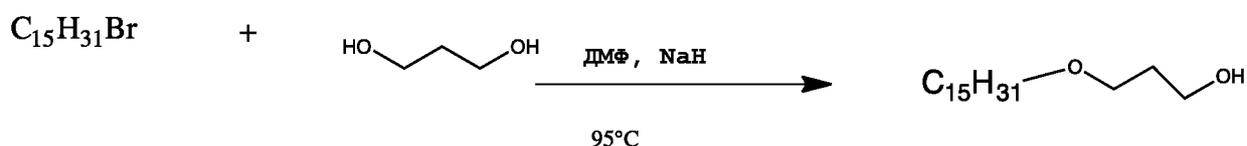
^1H ЯМР (D_2O) δ ч./млн. 9,37 (1H, шс), 9,13 (1H, д), 8,95 (1H, д), 8,23 (1H, м), 6,18 (1H, д), 4,56-4,28 (5H, м), 3,99 (4H, д), 1,51 (4H, кв), 1,31-1,18 (4H, м), 0,78 (6H, т).

^{31}P (D_2O) δ -0,27.

МС (ИЭР+) $m/z=447,10$ (M+)

Пример 21: Трифторацетат 3-карбамоил-1-(3,4-дигидрокси-5-((метокси(3-(пентадецилокси)пропокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (Соединение 21)

Пример 21А: 3-(пентадецилокси)пропан-1-ол

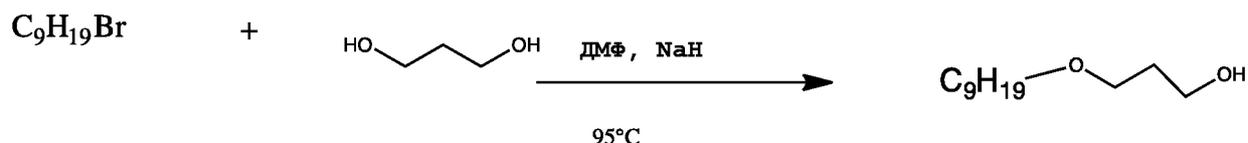


Ссылка Bioorg & Med Chem. 20(2012), 3658, Yamano et al

Это промежуточное соединение получают согласно Yamano et al., Bioorg & Med. Chem. 20, 3658 2012.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн. 3,77 (2H, т), 3,61 (2H, т), 3,42 (2H, т), 1,83 (2H, т), 1,56 (2H, м), 1,31-1,25 (24H, м), 0,88 (3H, т).

Пример 21В: 3-(нонилокси)пропан-1-ол

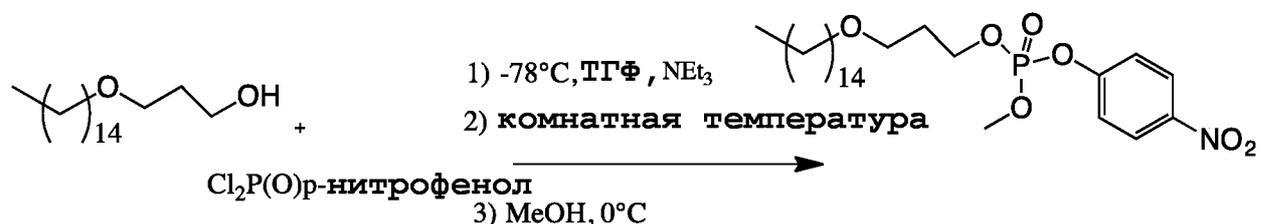


Ссылка Bioorg & Med Chem. 20(2012), 3658, Yamano et al

Это промежуточное соединение получают согласно Yamano et al., Bioorg & Med. Chem. 20, 3658 2012.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,78 (2H, т), 3,61 (2H, т), 3,43 (2H, т), 1,83 (2H, дт), 1,57 (2H, дд), 1,33-1,25 (12H, м), 0,88 (3H, т).

Пример 21С: Метил (4-нитрофенил) (3-(пентадецилокси)пропил) фосфат

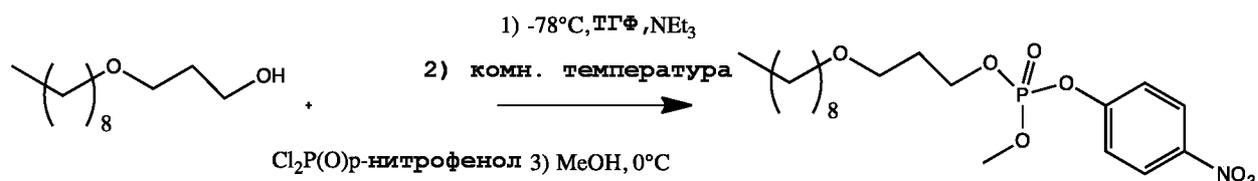


Дихлор-4-нитрофенилфосфат (1,0 г, 3,91 ммоль) помещают в сухой 25 мл одногорлую круглодонную колбу, оборудованную мембраной, под N_2 . Сухой ТГФ (6 мл) добавляют через шприц. Этот раствор перемешивают и охлаждают до $-78^\circ C$. Триэтиламин (1,64 мл, 1,19 г, 11,7 ммоль) добавляют по каплям к перемешиваемой реакционной смеси с получением реакционной смеси желтого цвета. С-15 эфир (1,12 г, 3,91 ммоль), растворенный в сухом ТГФ (3 мл), добавляют по каплям в реакционную смесь в течение более 5 минут. Затем холодную баню удаляют, и реакционную смесь медленно нагревают до комнатной температуры. Образуется густой осадок триэтиламингидрохлорида. Через 40 минут при комнатной температуре, реакционную смесь охлаждают на ледяной бане и сухой метанол (0,158 мл, 0,125 г, 3,91 ммоль) добавляют по каплям в течение более 2 минут. Затем холодную баню удаляют, и реакционную смесь нагревают до комнатной температуры в течение 1 часа. Реакционную смесь затем концентрируют в вакууме, растворяют в этилацетате, фильтруют, повторно концентрируют, растворяют в гексане, повторно фильтруют и концентрируют в вакууме с получением густого масла, 1,95 г. Его растворяют в минимуме дихлорметана и очищают с применением 20 г силикагеля, элюируя 5:1 дихлорметаном:этилацетатом. Получают 1,54 г указанного в заголовке промежуточного соединения (78,6% выход).

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ ч./млн. 8,24-8,21 (2H, м), 7,38-7,35 (2H, м), 4,30-4,26 (2H, м), 3,90-3,86 (3H, м), 3,47 (2H, т), 3,36 (2H, т), 1,95 (2H, тд), 1,51 (2H, т), 1,27-1,23 (24H, м), 0,85 (3H, т).

^{31}P ЯМР ($CDCl_3$) δ -5,38

Пример 21D: Метил (4-нитрофенил) (3-(нонилокси)пропил) фосфат



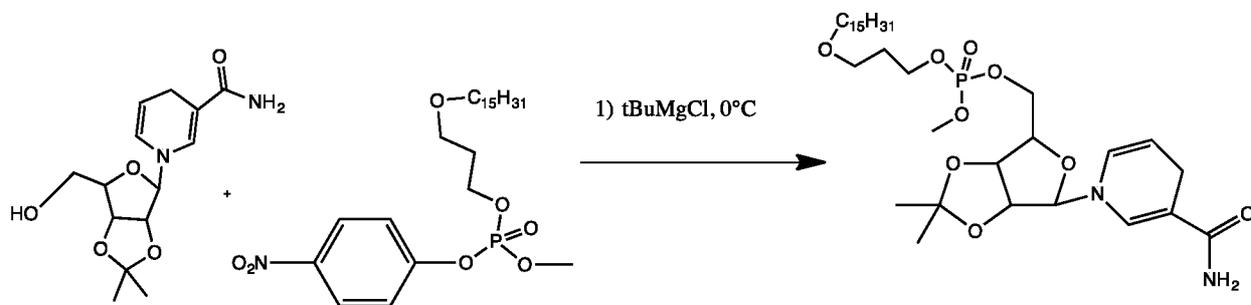
Указанное в заголовке промежуточное соединение получают по методике Примера 23С с применением 6,33 г (24,7 ммоль) дихлор 4-нитрофенилфосфата, 7,94 мл (5,75 г, 56,8 ммоль) триэтиламина,

5,00 г (24,7 ммоль) 3-(нонилокси)пропан-1-ола и 1,00 мл (0,79 г, 24,7 ммоль) безводного метанола. После очистки с применением 70 г силикагеля и 2:1 гексана:этилацетата в качестве элюента получают 5,00 г указанного в заголовке промежуточного соединения. (48,5%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн. 8,27-8,25 (2H, м), 7,41-7,39 (2H, м), 4,33-4,29 (2H, м), 3,91 (3H, дд), 3,50 (2H, т), 3,39 (2H, м), 2,00-1,97 (2H, м), 1,55 (2H, т), 1,33-1,27 (12H, м), 0,89 (3H, т).

МС (ЭР-АФИ) $m/z=418$ (M+H⁺)

Пример 21Е: (6-(3-карбамоилпиридин-1(4H)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил метил (3-(пентадецилокси)пропил)фосфат



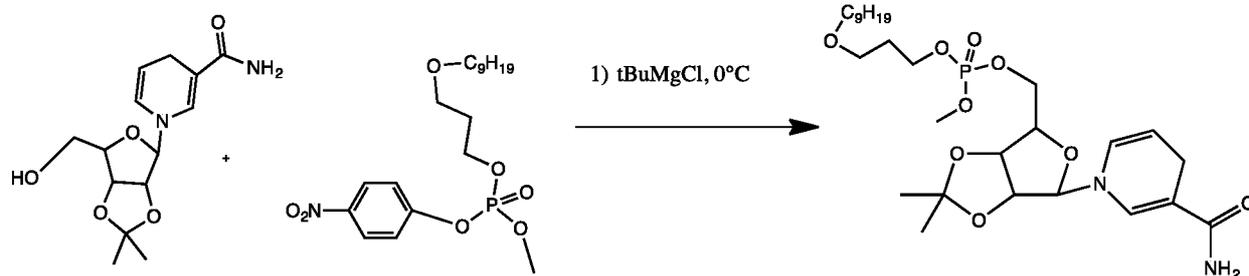
Указанное в заголовке промежуточное соединение получают по методике из Примера 6В. Применяя 1-(6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксаимид (0,759 г, 2,53 ммоль), 2,93 мл 1М хлорид т-бутилмагния в ТГФ и 1,33 г (2,66 ммоль) метил(4-нитрофенил) (3-(пентадецилокси)пропил)фосфат получают желаемый неочищенный продукт (2,2 г). Его очищают с применением 20 г силикагеля и постадийного градиента 0-10% метанол в дихлорметане в качестве элюента. Получают 699 мг продукта (выход 40%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн. 7,05 (1H, с), 5,88-5,86 (1H, м), 5,61-5,58 (1H, м), 4,84-4,78 (1H, м), 4,68 (1H, дд), 4,61-4,58 (1H, м), 4,22-4,08 (4H, м), 3,78-3,73 (3H, м), 3,48-3,35 (4H, м), 3,09-3,08 (1H, м), 1,93-1,89 (2H, м), 1,55-1,49 (5H, м), 1,34-1,19 (27H, м), 0,86 (3H, т).

^{31}P ЯМР (CDCl_3) δ -0,36.

МС (ЭР-АФИ) $m/z=659,3$ (M+H⁺)

Пример 21F: 6-(3-Карбамоилпиридин-1(4Н)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил метил (3-(нонилокси)пропил) фосфат

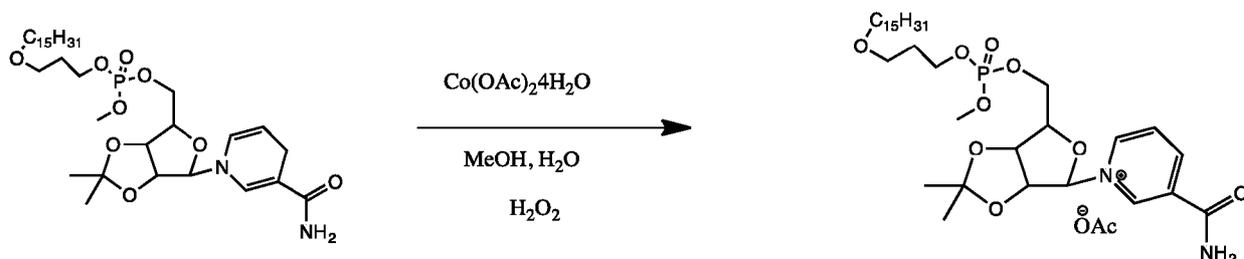


Указанное в заголовке промежуточное соединение получают по методике из Примера 6В. Применяя 3,39 г (11,4 ммоль) 1-(6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамида, 12,5 мл 1М хлорида т-бутилмагния и 5,00 г (11,98 ммоль) метил(4-нитрофенил) (3-(нонилокси)пропил) фосфата получают неочищенный продукт (10,62 г). Его очищают с применением 100 г силикагеля и постадийного градиента 0-10% метанол в дихлорметане с выделением 2,35 г продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн. 7,10 (1H, с), 5,914 (1H, д), 5,59-5,58 (1H, м), 4,88-4,82 (2H, м), 4,73 (1H, м), 4,63 (1H, м), 4,26-4,12 (5H, м), 3,82-3,78 (3H, м), 3,52-3,49 (2H, м), 3,41 (2H, м), 1,98-1,93 (2H, м), 1,58-1,54 (5H, м), 1,39-1,28 (15H, м), 0,90 (3H, т).

МС (ЭР-АФИ) $m/z=575$ (M+N+)

Пример 21G: Ацетат 3-карбамоил-1-(6-((метокси(3-(пентадецилокси)пропокси) фосфорил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)пиридин-1-ия



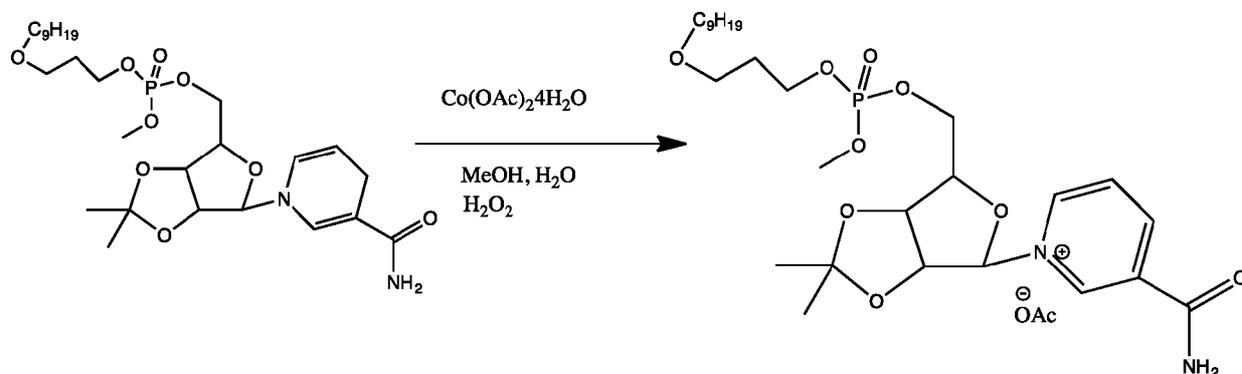
Указанное в заголовке промежуточное соединение получают по методике из Примера 6С. Применяя 2,07 г (3,14 ммоль) 6-(3-карбамоилпиридин-1(4Н)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил метил (3-(пентадецилокси)пропил) фосфат

(пентадецилокси)пропил)фосфата исходный материал окисляют и очищают с получением 1,18 г продукта (выход 52%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн. 9,86 (1H, д), 9,18-9,13 (2H, м), 8,19 (1H, с), 6,45-6,43 (1H, м), 6,24 (1H, д), 5,17-5,16 (1H, м), 4,91 (1H, д), 4,85 (1H, дт), 4,12 (2H, дд), 3,72 (3H, дд), 3,45 (2H, м), 3,38 (2H, м), 1,90 (3H, м), 1,65 (3H, шс), 1,55 (2H, м), 1,39 (3H, шс), 1,25 (24H, шс), 0,88 (3H, т).

МС (ЭР-АФИ) $m/z=657,5$ (M+)

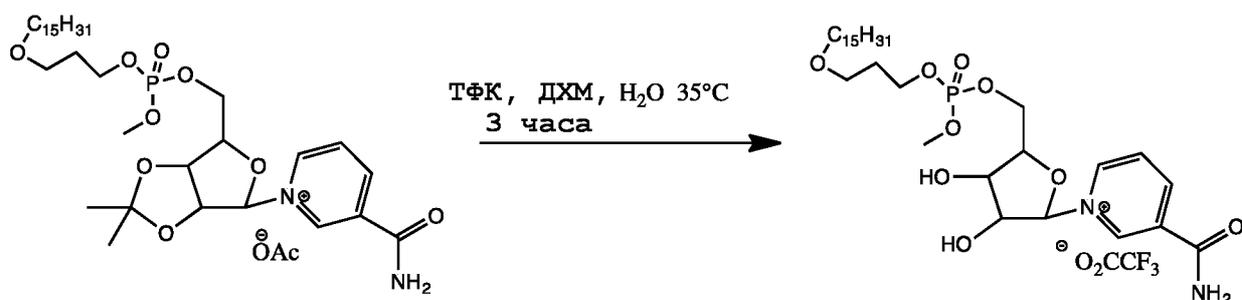
Пример 21H: Ацетат 3-карбамоил-1-(6-(((метокси(3-(нонилокси)пропокси)фосфорил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)пиридин-1-ия



Указанное в заголовке промежуточное соединение получают по методике из Примера 6С. Применяя 2,40 г (4,17 ммоль) 6-(3-карбамоилпиридин-1(4Н)-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил метил (3-(нонилокси)пропил)фосфата исходный материал окисляют с получением 2,05 г зеленой пены (78% выход). Чистоту оценивают ВЭЖХ как достаточную для превращения в конечный продукт, МС подтверждает его идентичность.

МС (ЭР_АФИ) $m/z=573$ (M+)

Пример 21I: Трифторацетат 3-карбамоил-1-(3,4-дигидрокси-5-(((метокси(3-(пентадецилокси)пропокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофурантетрагидрофурантетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (Соединение 21)



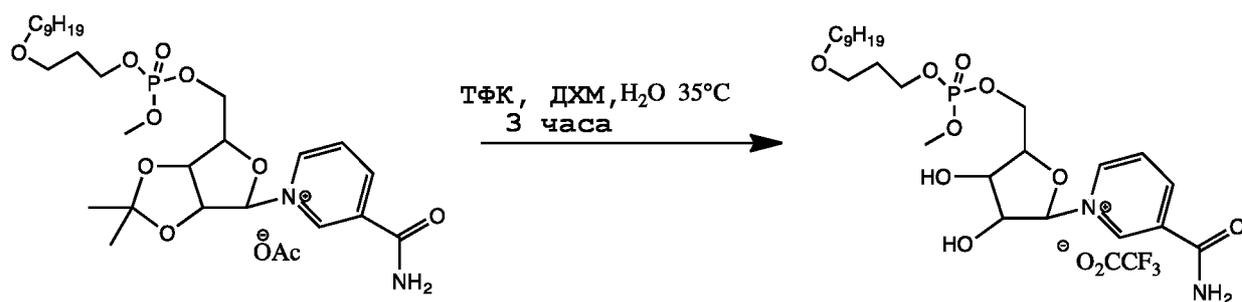
Соединение 21 получают по методике из Примера 6D. 2,90 г (4,05 ммоль) ацетата 3-карбамоил-1-(6-((метокси(3-пентадецилокси)пропокси)фосфорил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)пиридин-1-ия обрабатывают трифлатной кислотой, дихлорметаном и водой (22:20:1,9 мл) при 35°C в течение 2 часов. Когда реакция завершается по ВЭЖХ, реакционную смесь концентрируют в вакууме и со-выпаривают с ацетонитрилом (2×15 мл) с получением темно-зеленого стекла. Его растворяют в минимуме дихлорметана и загружают в 50 г колонку с силикагелем и элюируют постадийным градиентом от 0 до 20% метанол в дихлорметане. Концентрация фракций продукта дает 1,74 г (выход 56%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ ч./млн. 9,93 (1H, шс), 9,42 (1H, шс), 9,09 (1H, шд), 9,00 (1H, шс), 8,16 (1H, м), 6,55 (1H, шс), 6,35 (шс), 4,64 (1H, шс), 4,48 (2H, шс), 4,37 (2H, шс), 4,23-4,14 (2H, м), 3,78 (3H, дд), 3,51 (2H, дт), 3,41 (2H, тд), 1,95 (2H, тд), 1,56 (2H, т), 1,32 (25H, м), 0,905 (3H, т).

^{31}P ЯМР (CDCl_3) δ 0,26 (шс).

МС (ЭР-АФИ) $m/z=617(\text{M}^+)$

Пример 22: Трифторацетат 3-карбамоил-1-(3,4-дигидрокси-5-((метокси(3-нонилокси)пропокси)фосфорил)окси)метил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-1-ия (Соединение 22)



Соединение 22 получают по методике из Примера 6D. Ацетат 3-карбамоил-1-(6-((метокси(3-(нонилокси)пропокси)фосфорил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуран [3,4-d] [1,3] диоксол-4-ил) пиридин-1-ия (2,05 г, 3,57 ммоль) обрабатывают трифторуксусной кислотой, дихлорметаном и водой (14:15,5:1,34 мл) при 35°C в течение 1,5 часов. Реакцию отслеживают ВЭЖХ и, когда она заканчивается, смесь концентрируют в вакууме и со-выпаривают 3 раза ацетонитрилом (15 мл каждый). Получают темно-зеленое масло, 3,0 г. Масло растворяют в минимуме дихлорметана и очищают на 30 г силикагеля с применением постадийного градиента от 0 до 20% метанол в дихлорметане. Фракции продукта собирают и концентрируют с получением 1,08 г коричневого стекла, которое растворяют в 3 мл воды, замораживают и лиофилизируют с получением 1,00 г (выход 41%) в виде светло-коричневой пены.

^1H ЯМР (D_2O) δ ч./млн. 9,39 (1H, шс), 9,17-9,15 (1H, м), 8,98 (1H, дд), 8,27 (1H, т), 6,24-6,23 (1H, м), 4,58-4,4,57 (1H, м), 4,51-4,46 (1H, м), 4,42-4,36 (2H, м), 4,32-4,29 (1H, м), 4,13 (2H, кв), 3,74 (3H, дд), 3,49-3,45 (2H, м), 3,39-3,30 (2H, м), 1,89 (2H, тд), 1,48-1,47 (2H, м), 1,21 (12H, шс), 0,80 (3H, т).

^{31}P ЯМР (D_2O) δ 0,15 (д).

МС (ЭР-АФИ) $m/z=533$ (M+)

Пример 23: Биологические анализы для определения уровней НАД+

Так как соединения, описанные здесь, могут действовать как пролекарства для NMN, их биологическую активность оценивают *in vivo* через измерение способности увеличивать уровни НАД+ в печени и скелетных мышцах. Эти ткани выбирают для фармакодинамических исследований из-за их важности для лечения метаболических заболеваний. В общем, мышей C57/BL6 выдерживают без пищи в течение 16 часов, затем вводят 500 мг/мл пероральную дозу описанного соединения в ФРФБ буфере через пероральный зонд. В некоторых случаях, доза составляет 250 мг/кг или дается в альтернативном носителе: этанол/ФРФБ/ПЭГ400 (10/30/60). После

введения мышей умерщвляют при заранее определенные моменты времени после введения (обычно 4, 8 и 24 часа). Печень и скелетные мышцы вынимают и мгновенно замораживают. После некоторого периода хранения в замороженном виде готовят гомогенаты ткани. Уровень НАД⁺ количественно оценивают с помощью методов ЖХ/МС.

Для биоанализа способ стандартного добавления применяют для количественной оценки НАД. Каждый гомогенат делят и добавляют определенные аликвоты, имеющие известные концентрации экзогенного НАД. НАД, присутствующий в оригинальном образце, затем рассчитывают линейной регрессией. Данные представлены в виде соотношения средней концентрации НАД в обработанных мышечных тканях и средней концентрации НАД в тканях контрольной группы с носителем в парные моменты времени.

Пример 23А: Исследование для оценки уровней НАД⁺ у мышей

Смеси соединения и ФРФВ, рН 7, составляют за ~1 час до введения и перемешивают до полной готовности дозы. Остаточные готовые тестируемые материалы хранят при $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ до отбраковки. Самцов мышей Naïve C57/BL6 при ~25 г на начало введения, подходящего для этой массы возраста, делят на группы введения по шесть животных на дозу. Дозы вводят как единственную дозу через пероральный зонд (ПО). Объем дозы для каждого животного (5 мл/кг) основан на наиболее частых измерениях тела, полученных в утро введения. Животных не кормят за, по крайней мере, 16 часов до введения, и пищу дают через, по крайней мере, 4 часа после введения.

Печень и скелетные мышцы собирают и анализируют на никотинамидадениндинуклеотид (НАД) в 0, 4, 8 и 24 часов после введения. У каждой мыши вынимают всю печень, промывают физиологическим раствором, блотируют сухой и замораживают при -70°C для хранения для проведения анализа концентрации НАД. Также скелетную камбаловидную мышцу удаляют из икроножной мышцы, промывают физиологическим раствором, блоттируют сухой и замораживают при -70°C для хранения для анализа концентрации НАД.

После оттаивания образцов для анализа ткани гомогенизируют

и экстрагируют следующим образом:

Методика гомогенизации ткани

1. Добавляют 5x (масса ткани*5) мл 0,1M ZnSO₄ во все пробирки.
2. Добавляют 5x (масса ткани*5) мл метанола во все пробирки.
3. Гомогенизируют каждый образец до полной жидкости.
4. Встряхивают каждый образец.

Методика экстрагирования ткани

1. На льду, аликвотируют 20 мкл стандартов, контролей и матриц в 96-луночный планшет.
2. Аликвотируют 20 мкл образца в лунки для образцов.
3. Добавляют 100 мкл ВС в 80:20 метаноле:воде в каждую лунку, за исключением контролей, куда добавляют 100 мкл контрольной смеси 80:20 метанол:вода.
4. Закрывают планшет и встряхивают образцы. Центрифугируют в течение 10 минут при 3300 об./мин.
5. Переносят 80 мкл надосадочной жидкости в чистый 96-луночный планшет.
6. Добавляют 80 мкл ЖХ-МС воды во все лунки.
7. Накрывают и встряхивают.

Концентрацию НАД⁺ в тканях определяют ЖХ/МС. Условия следующие:

Условия ЖХ:

ЖХ: Shimadzu UPLC

Автоматический пробоотборник: Shimadzu SIL-30AC

Аналитическая колонка: Chromolith C18 RP-e 3,0x100 мм

Скорость потока: переменный поток 0,8 мл/мин и 1,4 мл/мин

Подвижные фазы: А: дН₂О В: 1,0% муравьиная кислота в 50:50

MeOH:АЦН

Промывка иглы: дН₂О

Объем впрыска: 2,0 мкл

Программа ЖХ градиента: 1,0 мин градиент применяют, начиная с 0% до 98% подвижной фазы В при общем времени прогона 3,00 минуты.

Условия масс спектрометра:

Инструмент: AB Sciex QTRAP 6500

Сканирование: мониторинг множественных реакций (ММР)

Разрешение: Q1 единица/Q3 единица

Параметры сканирования:

<u>Аналит</u>	<u>ММР переход (m/z)</u>	<u>Режим ионизации</u>
Алпразолам (BC)	309,100/281,100 Да	ИЭР+
НАД	664,000/427,900 Да	ИЭР+

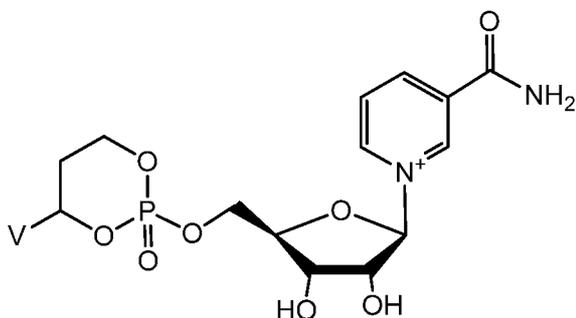
Отношение средней концентрации НАД+ в печени и скелетных тканях обработанных мышей по сравнению с мышами с контрольным носителем представлено в таблице 5. Данные даны для моментов времени 4, 8 и 24 часа.

Таблица 5

Соединение	4 ч печень	8 ч печень	24 ч печень	4 ч скелет ные	8 ч скелет ные	24 ч скелет ные
1 (Анализ 1)	2,6	2,7	0,6	1,2	1,1	1,1
1 (Анализ 2)	1,6	1,6	0,9	1,4	0,6	0,5
1 (Анализ 3)	1,4	1,1	1,3	1,8	1,6	2,3
2	2,0	1,6	1,8	0,9	1,0	1,4
3 (Анализ 1)	1,6	1,6	0,8	0,6	1,4	1,6
3 (Анализ 2)	2,1	0,8	0,9	0,5	0,5	0,4
3 (Анализ 3)	1,6	1,5	1,4	1,3	1,0	0,4
4	1,0	1,7	1,8	0,9	1,4	1,1
6	4,3	6,6	3,5	1,3	1,7	2,6
7 (Анализ 1)	1,5	1,7	1,2	1,4	1,1	0,5
7 (Анализ 2)	1,1	1,1	1,1	1,3	1,2	1,4
8	1,2	1,0	0,9	1,0	0,8	0,8
9	0,8	0,8	1,3	1,88	1,34	0,96
19	1	1	1	0,8	1,2	0,1
21	2,2	2,1	1,7	1,3	2,4	3,4

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

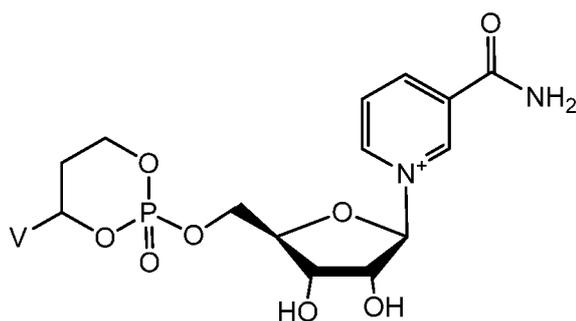
1. Соединение или его стереоизомер, соль, гидрат, сольват или кристаллическая форма, где соединение имеет структуру, представленную формулой I:



I

где V выбирают из водорода, фенила и моноциклического гетероарила, где (i) каждый указанный моноциклический гетероарил содержит пять или шесть атомов в кольце, из которых 1 или 2 атома кольца являются гетероатомами, выбранными из N, S, и O, и оставшиеся атомы кольца являются углеродом, и (ii) каждый указанный фенил или моноциклический гетероарил не замещен или замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, трифторметила, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси и циано.

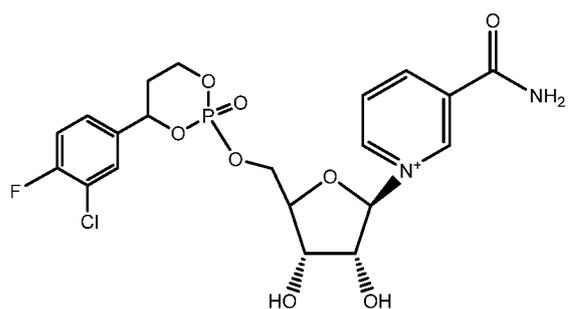
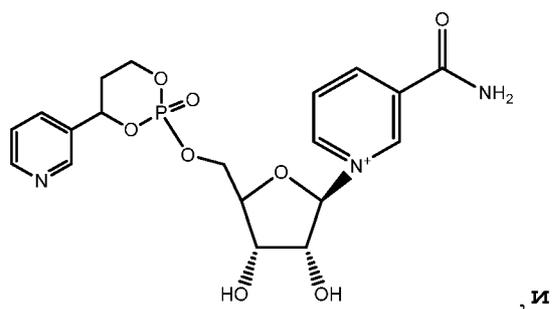
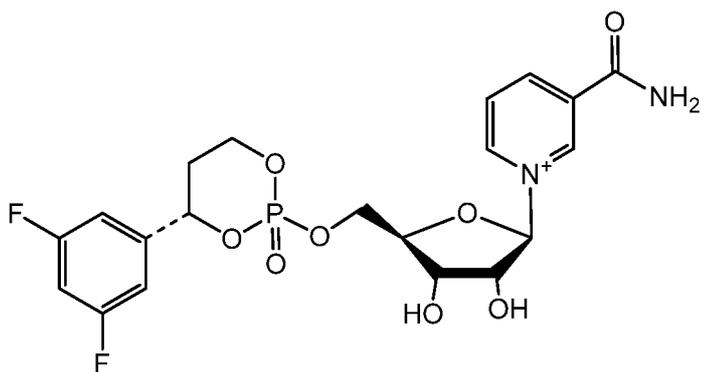
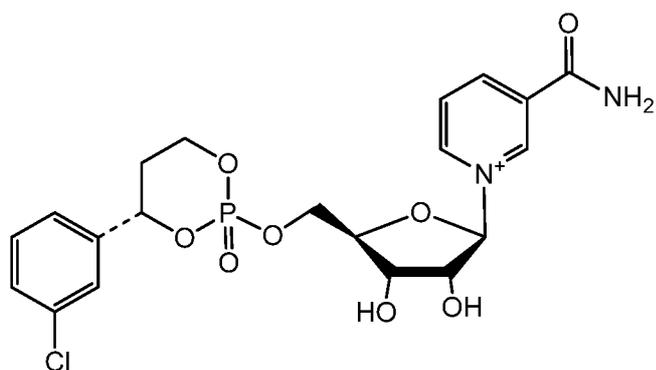
2. Соединение или его стереоизомер, соль, гидрат, сольват или кристаллическая форма, где соединение имеет структуру, представленную формулой I:



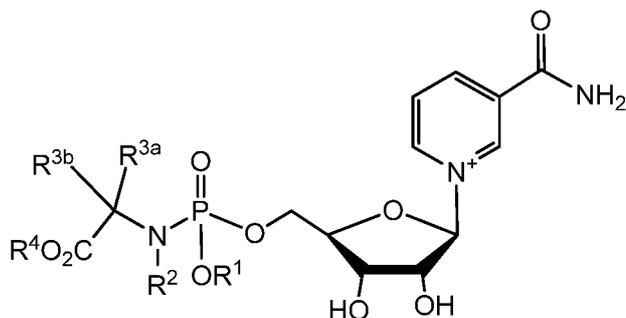
I

где V выбирают из заместителей в таблице 2.

3. Соединение по пункту 1 или 2 или его стереоизомер, соль, гидрат, сольват или кристаллическая форма, где соединение выбирают из



4. Соединение или его стереоизомер, соль, гидрат, сольват или кристаллическая форма, где соединение имеет структуру, представленную формулой II:



II

(a) R^1 является водородом; н-алкилом; разветвленным алкилом; циклоалкилом; или арилом, где арил необязательно замещен, по крайней мере, одним из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, F, Cl, Br, I, нитро, циано, C_{1-6} галоалкила, $-N(R^{1'})_2$, C_{1-6} ациламино, $-NHSO_2C_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(R^{1'})_2$, $COR^{1''}$ и $-SO_2C_{1-6}$ алкила;

$R^{1'}$ независимо является водородом или алкилом, выбранным из C_{1-20} алкила, C_{1-10} алкила или C_{1-6} алкила, и

$R^{1''}$ является $-OR'$ или $-N(R^{1'})_2$;

(b) R^2 является водородом, C_{1-10} алкилом; или $C(O)CR^{3a}R^{3b}NHR^1$, где n равен от 2 до 4; или

R^{3a} или R^{3b} и R^2 вместе являются $(CH_2)_n$, образующим циклическое кольцо, которое включает соседние N и C атомы;

(c) R^{3a} и R^{3b}

(i) независимо выбирают из водорода, C_{1-10} алкила, циклоалкила, $-(CH_2)_c(NR^{3'})_2$, C_{1-6} гидроксипалкила, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_2S(O)_dMe$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, (1H-индол-3-ил)метила, (1H-имидазол-4-ил)метила, $-(CH_2)_eCOR^{3''}$, арила и арил C_{1-3} алкила, где указанные арильные группы необязательно замещены группой, выбранной из гидроксила, C_{1-10} алкила, C_{1-6} алкокси, галогена, нитро и циано; или

(ii) R^{3a} и R^{3b} оба являются C_{1-6} алкилом; или

(iii) R^{3a} и R^{3b} вместе являются $(CH_2)_f$ с образованием спиро кольца; или

(iv) R^{3a} является водородом и R^{3b} и R^2 вместе являются $(CH_2)_n$, образуя кольцо, которое включает соседние N и C атомы; или

(v) R^{3b} является водородом и R^{3a} и R^2 вместе являются $(CH_2)_n$, образуя кольцо, которое включает соседние N и C атомы; или

(vi) R^{3a} является H и R^{3b} является H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -индол-3-ил, $CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -имидазол-4-илом, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH или низшим циклоалкилом; или

(vii) R^{3a} является CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -индол-3-ил, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -имидазол-4-илом, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH или низшим циклоалкилом, и R^{3b} является H;

c равно от 1 до 6,

d равно от 0 до 2,

e равно от 0 до 3,

f равно от 2 до 5,

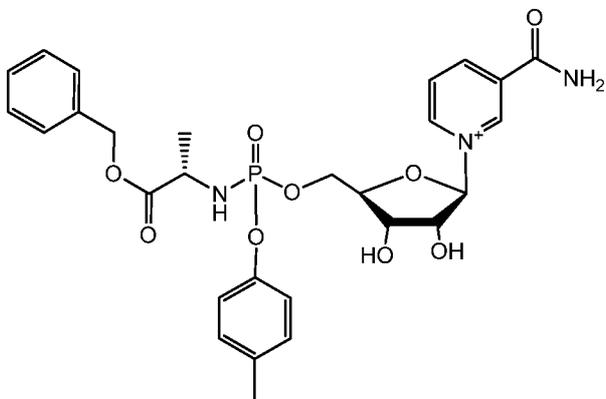
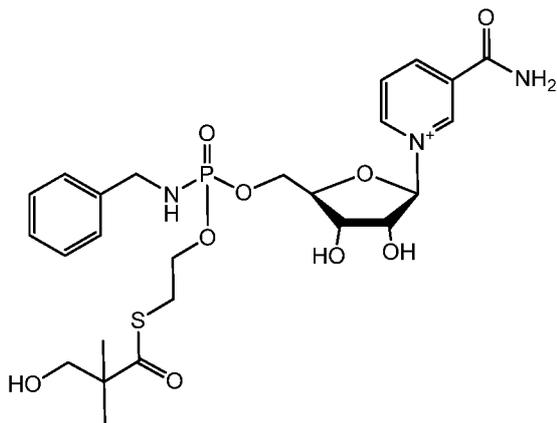
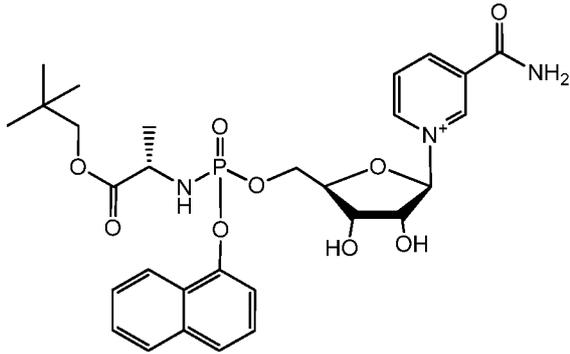
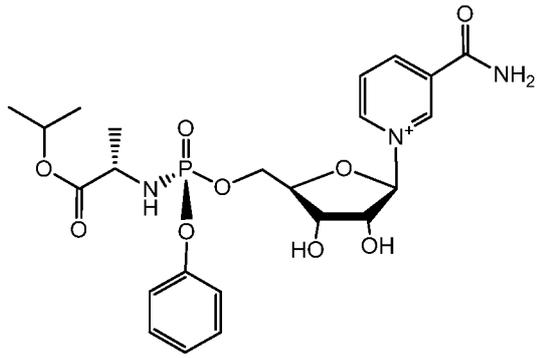
n равно от 2 до 4, и

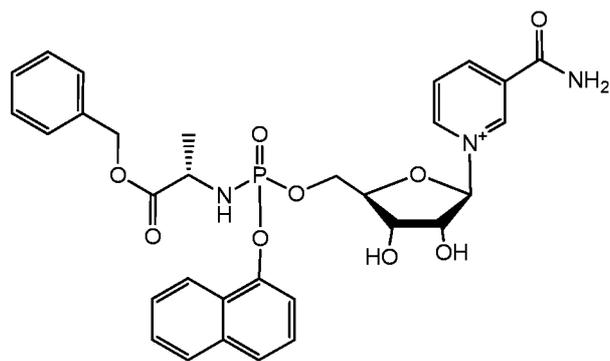
(d) R^4 является водородом; C_{1-10} алкилом, необязательно замещенным низшим алкилом, алкокси, ди(низший алкил)амино или галогеном; C_{1-10} галоалкилом; C_{3-10} циклоалкилом; циклоалкилалкилом; циклогетероалкилом; аминокцилом; арилом; гетероарилом; замещенным арилом; или замещенным гетероарилом.

5. Соединение по пункту 4, где R^1 является необязательно замещенным фенилом или нафтилом.

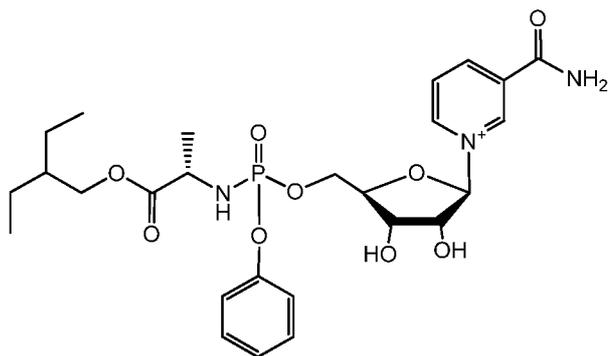
6. Соединение по пункту 4 или 5, где $R^{1'}$ выбирают из C_{1-20} алкила, C_{1-10} алкила и C_{1-6} алкила.

7. Соединение по любому из пунктов 4-6 или его стереоизомер, соль, гидрат, сольват или кристаллическая форма, где соединение выбирают из

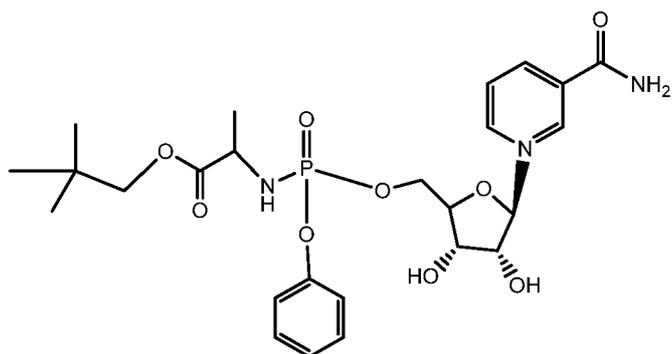




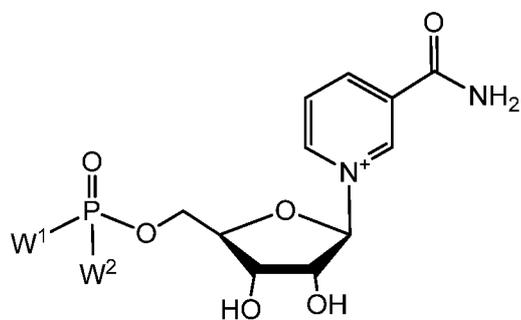
,



, и

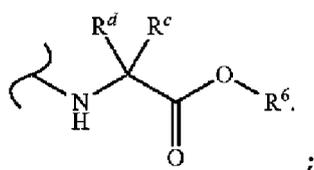


8. Соединение или его стереоизомер, соль, гидрат, сольват или кристаллическая форма, где соединение имеет структуру, представленную формулой III:



III

где каждый W^1 и W^2 независимо является



(i) каждый R^c и R^d независимо является H, (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом; или

(ii) каждый R^c является H и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом; или

(iii) каждый R^c является H и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является S; или

(iv) каждый R^c является H и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является R; или

(v) каждый R^c является H и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом; или

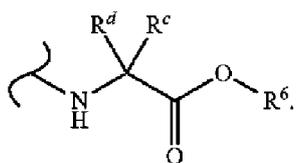
(vi) каждый R^c является H и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является S; или

(vii) каждый R^c является H и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является R; и

каждый R^6 независимо является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом или $(C_4-$

C₈) карбоциклилалкилом.

9. Соединение по пункту 8, где каждый



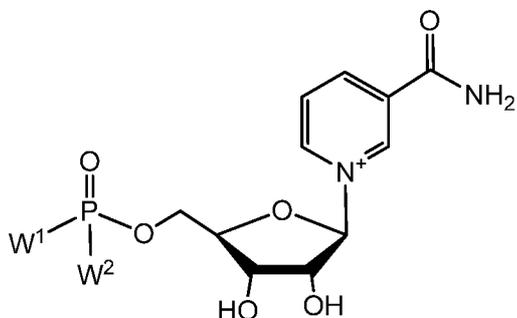
содержит азот-связанный естественный сложный эфир α -аминокислоты.

10. Соединение по пункту 7 или 8, где каждый R^c является H и каждый R^d независимо является (C₁-C₈) алкилом, (C₂-C₈) алкенилом, (C₂-C₈) алкинилом, (C₃-C₈) карбоциклилом, (C₄-C₈) карбоциклилалкилом, арил (C₁-C₈) алкилом, гетероциклил (C₁-C₈) алкилом, (C₆-C₂₀) арилом, (C₂-C₂₀) гетероциклилом или гетероарилом.

11. Соединение по любому из пунктов 8-10, где каждый R^c является H и каждый R^d независимо является (C₁-C₈) алкилом.

12. Соединение по любому из пунктов 8-11, где каждый R⁶ независимо является (C₁-C₈) алкилом.

13. Соединение или его стереоизомер, соль, гидрат, сольват или кристаллическая форма, где соединение имеет структуру, представленную формулой III:

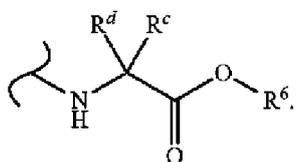


III

где один из W¹ или W² является OR⁵

R⁵ является (C₁-C₈) алкилом, (C₂-C₈) алкенилом, (C₂-C₈) алкинилом, (C₃-C₈) карбоциклилом, (C₄-C₈) карбоциклилалкилом, арил (C₁-C₈) алкилом, гетероциклил (C₁-C₈) алкилом, (C₆-C₂₀) арилом, (C₂-C₂₀) гетероциклилом или гетероарилом; и

другой из W¹ или W² является



(i) каждый R^c и R^d независимо является H, (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом; или

(ii) каждый R^c является H и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом; или

(iii) каждый R^c является H и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является S; или

(iv) каждый R^c является H и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является R; или

(v) каждый R^c является H и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкил; или

(vi) каждый R^c является H и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является S; или

(vii) каждый R^c является H и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является R; и

каждый R^6 независимо является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом или (C_4-C_8) карбоциклилалкилом.

14. Соединение по пункту 13, где R^5 является (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом.

15. Соединение по пункту 13 или 14, где R^5 является не

замещенным фенилом.

16. Соединение по пункту 13 или 14, где R^5 является пиридилом.

17. Соединение по любому из пунктов 13-16, где один из R^c или R^d является H и другой из R^c или R^d является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом.

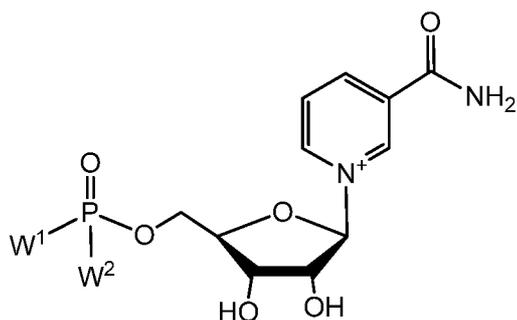
18. Соединение по любому из пунктов 13-17, где один из R^c или R^d является H и другой из R^c или R^d является (C_1-C_8) алкилом.

19. Соединение по любому из пунктов 13-18, где R^5 является не замещенным фенилом, один из R^c или R^d является H и другой из R^c или R^d является метилом.

20. Соединение по любому из пунктов 13-19, где R^6 является (C_1-C_8) алкилом.

21. Соединение по пункту 13, где R^5 является не замещенным фенилом и R^6 является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом или (C_4-C_8) карбоциклилалкилом.

22. Соединение или его стереоизомер, соль, гидрат, сольват или кристаллическая форма, где соединение имеет структуру, представленную формулой III:



III

где W^1 и W^2 независимо выбирают из заместителей в таблице 1,

и

каждый R^{21} независимо является H или (C_1-C_8) алкилом;

каждый R^{22} независимо является H, R^{21} , R^{23} или R^{24} , где каждый R^{24} независимо является замещен от 0 до 3 R^{23} ;

каждый R^{23} независимо является R^{23a} , R^{23b} , R^{23c} или R^{23d} , при

условии, что если R^{23} связан с гетероатомом, то R^{23} является R^{23c} или R^{23d} ;

каждый R^{23a} независимо является F, Cl, Br, I, -CN, $-N_3$ или $-NO_2$;

каждый R^{23b} независимо является Y^{21} ;

каждый R^{23c} независимо является $-R^{2x}$, $-OR^{2x}$, $-N(R^{2x})(R^{2x})$, $-SR^{2x}$, $-S(O)R^{2x}$; $-S(O)_2R^{2x}$, $-S(O)(OR^{2x})$, $-S(O)_2(OR^{2x})$, $-OC(=Y^{21})R^{2x}$, $-OC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-OC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$; $-SC(=Y^{21})R^{2x}$; $-SC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-SC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})R^{2x}$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})OR^{2x}$ или $-N(R^{2x})C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

каждый R^{23d} независимо является $-C(=Y^{21})R^{2x}$; $-C(=Y^{21})OR^{2x}$ или $-C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

каждый R^{2x} независимо является H, (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, арилом, гетероарилом; или два R^{2x} взятые вместе с азотом или кислородом, к которому они оба присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, где любой из атомов углерода указанного гетероциклического кольца необязательно может быть замещен $-O-$, $-S-$ или $-NR^{21-}$; и где один или более не концевых атомов углерода каждого указанного (C_1-C_8) алкила может быть необязательно замещен $-O-$, $-S-$ или $-NR^{21-}$;

каждый R^{24} независимо является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом или (C_2-C_8) алкинилом;

каждый R^{25} независимо является R^{24} , где каждый R^{24} замещен от 0 до 3 R^{23} группами;

каждый R^{25a} независимо является (C_1-C_8) алкиленом, (C_2-C_8) алкениленом или (C_2-C_8) алкиниленом, где любой из указанных (C_1-C_8) алкилена, (C_2-C_8) алкенилена или (C_2-C_8) алкинилена замещен 0-3 R^{23} группами;

каждый W^{23} независимо является W^{24} или W^{25} ;

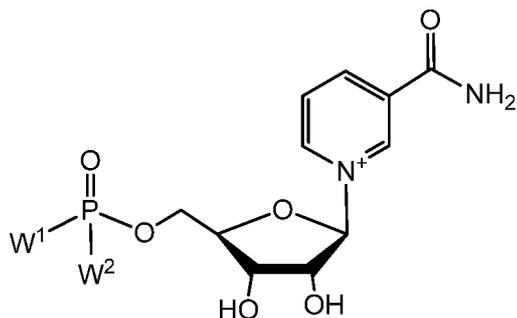
каждый W^{24} независимо является R^{25} , $-C(=Y^{21})R^{25}$, $-C(=Y^{21})W^{25}$, $-SO_2R^{25}$ или $-SO_2W^{25}$;

каждый W^{25} независимо является карбоциклом или гетероциклом, где W^{25} независимо является замещен от 0 до 3 R^{22} группами; и

каждый Y^{21} независимо является O или S.

23. Соединение или его стереоизомер, соль, гидрат, сольват или кристаллическая форма, где соединение имеет структуру,

представленную формулой III:



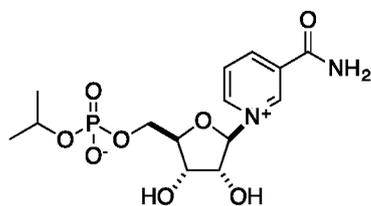
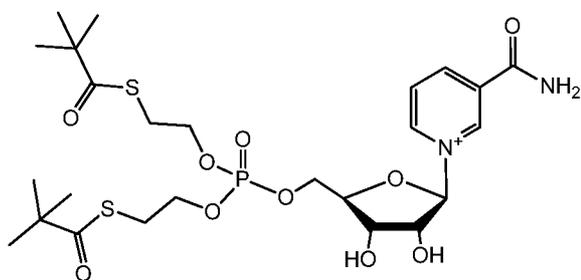
III

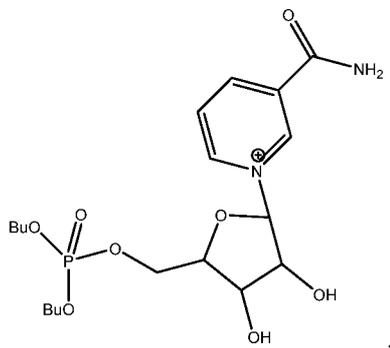
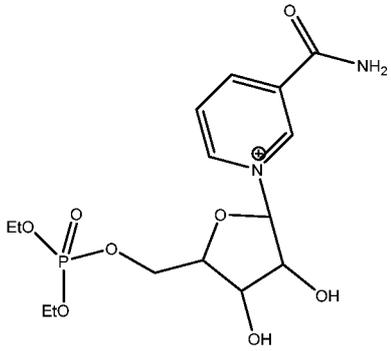
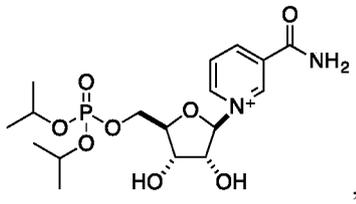
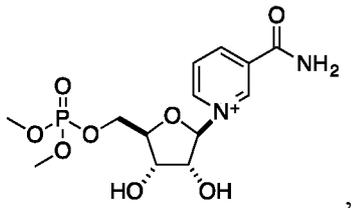
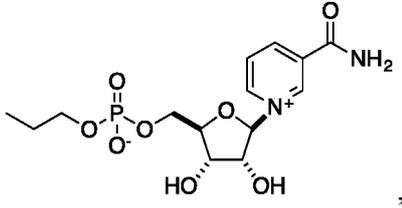
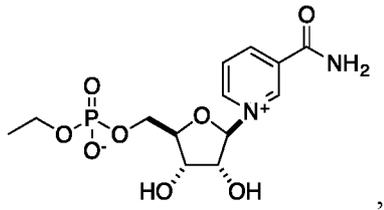
где W^1 и W^2 каждый независимо является O^- или OR^5 , и R^5 является водородом или алкилом; при условии, что если W^1 является O^- и W^2 является OR^5 , то R^5 не является водородом, метилом или бутилом.

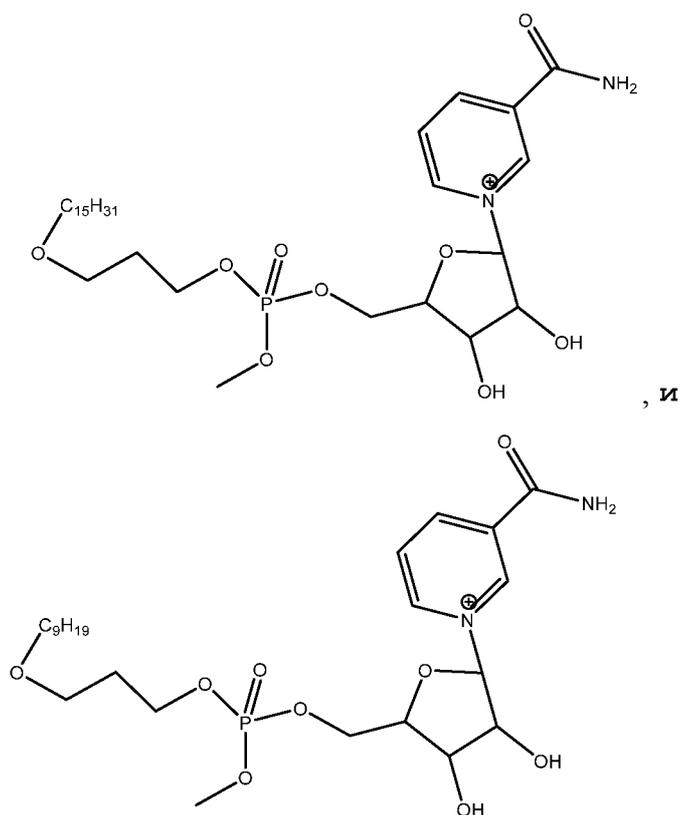
24. Соединение по пункту 23, где R^5 выбирают из метила, этила, н-пропила, изопропила и бутила.

25. Соединение по пункту 23, где один R^5 является O^- и другой R^5 является C_2 , C_3 или C_5-C_8 -алкилом.

26. Соединение по пункту 23 или его стереоизомер, соль, гидрат, сольват или кристаллическая форма, где соединение выбирают из

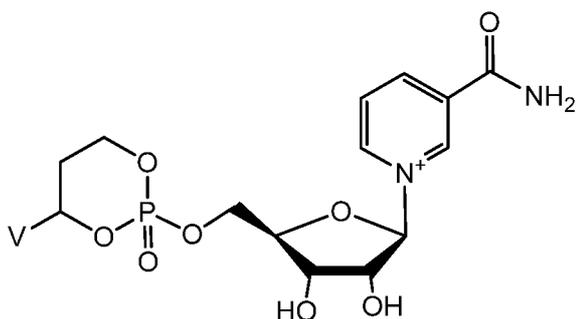






27. Композиция, содержащая соединение по любому из пунктов 1-26 или ее фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, стабилизатор или наполнитель.

28. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с биосинтезом НАД+, включающий введение соединения или его стереоизомера, соли, гидрата, сольвата или кристаллической формы, субъекту, нуждающемуся в таковом; где соединение имеет структуру, представленную формулой I:

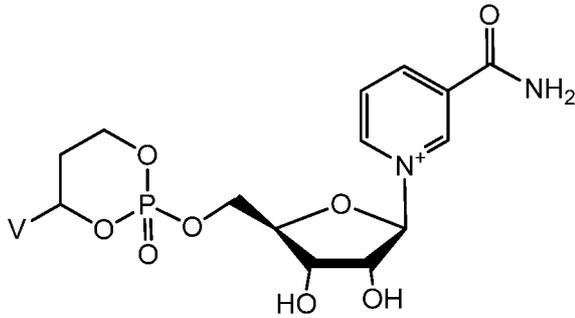


I

где V выбирают из водорода, фенила и моноциклического гетероарила, где (i) каждый указанный моноциклический гетероарил содержит пять или шесть атомов в кольце, где 1 или 2 атома кольца являются гетероатомами, выбранными из N, S, и O, и

оставшиеся атомы кольца являются углеродом, и (ii) каждый указанный фенил или моноциклический гетероарил не замещен или замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена, трифторметила, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси и циано.

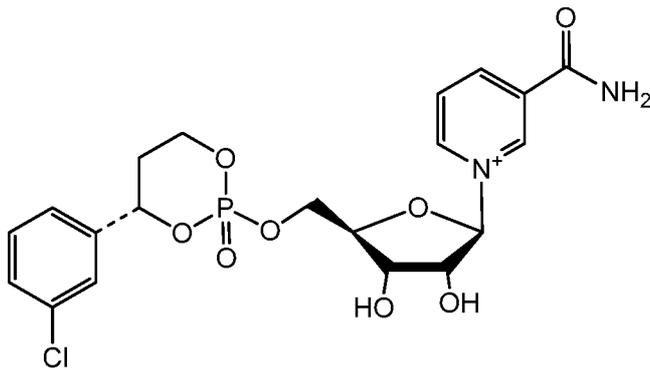
29. Способ по пункту 28, где соединение представлено формулой I:

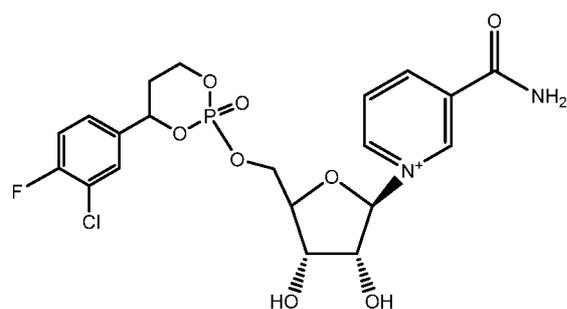
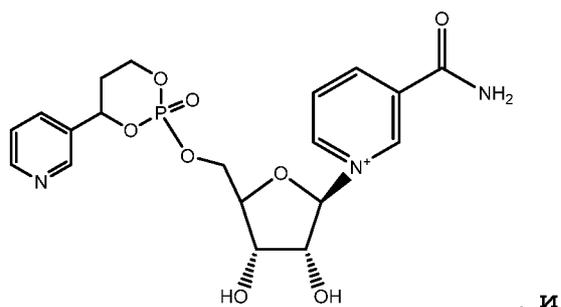
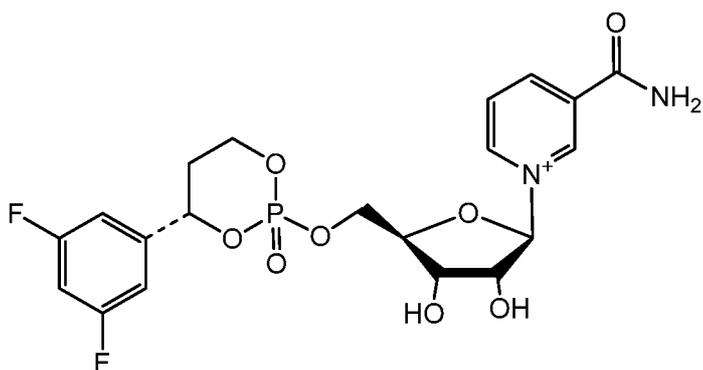


I

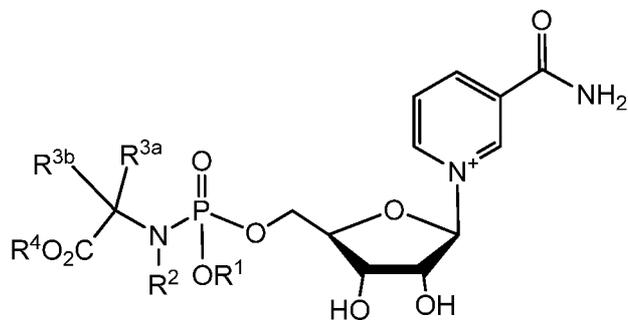
где W^1 и W^2 независимо выбирают заместителей в таблице 2.

30. Способ по пункту 28, где соединение выбирают из





31. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с биосинтезом НАД⁺, включающий введение соединения или его стереоизомера, соли, гидрата, сольвата или кристаллической формы, пациенту, нуждающемуся в таковом; где соединение имеет структуру, представленную формулой II:



II

где

(a) R^1 является водородом; н-алкилом; разветвленным алкилом; циклоалкилом; или арилом, который включает, но не ограничен ими, фенил или нафтил, где фенил или нафтил необязательно замещены, по крайней мере, одним из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, F, Cl, Br, I, нитро, циано, C_{1-6} галоалкила, $-N(R^{1'})_2$, C_{1-6} ациламино, $-NHSO_2C_{1-6}$ алкила, $-SO_2N(R^{1'})_2$, $COR^{1''}$ и $-SO_2C_{1-6}$ алкила;

$R^{1'}$ независимо является водородом или алкилом, который включает, но не ограничен ими, C_{1-20} алкил, C_{1-10} алкил или C_{1-6} алкил; и

$R^{1''}$ является $-OR'$ или $-N(R^{1'})_2$;

(b) R^2 является водородом; C_{1-10} алкилом; или $-C(O)CR^{3a}R^{3b}NHR^1$, где n равен от 2 до 4; или

R^{3a} ; R^{3b} и R^2 вместе являются $(CH_2)_n$ образующим циклическое кольцо, которое включает соседние N и C атомы;

(c) R^{3a} и R^{3b}

(i) независимо выбирают из водорода, C_{1-10} алкила, циклоалкила, $-(CH_2)_c(NR^{3'})_2$, C_{1-6} гидроксилалкила, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_2S(O)_dMe$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, (1H-индол-3-ил) метила, (1H-имидазол-4-ил) метила, $-(CH_2)_eCOR^{3''}$, арила и арил C_{1-3} алкила, где указанные арильные группы необязательно замещены группой, выбранной из гидроксила, C_{1-10} алкила, C_{1-6} алкокси, галогена, нитро и циано; или

(ii) R^{3a} и R^{3b} оба являются C_{1-6} алкилом; или

(iii) R^{3a} и R^{3b} вместе являются $(CH_2)_f$ с образованием спиро кольца; или

(iv) R^{3a} является водородом и R^{3b} и R^2 вместе являются $(CH_2)_n$ с образованием циклического кольца, которое включает соседние N и C атомы; или

(v) R^{3b} является водородом и R^{3a} и R^2 вместе являются $(CH_2)_n$ с образованием циклического кольца, которое включает соседние N и C атомы; или

(vi) R^{3a} является H и R^{3b} является H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -индол-3-илом, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -имидазол-4-илом, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$,

$\text{CH}_2((4'\text{-OH})\text{-Ph})$, CH_2SH или низшим циклоалкилом; или

(viii) R^{3a} является CH_3 , $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_2Ph , CH_2 -индол-3-илом, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$, CH_2 -имидазол-4-илом, CH_2OH , $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $\text{CH}_2((4'\text{-OH})\text{-Ph})$, CH_2SH или низшим циклоалкилом и R^{3b} является H, где $\text{R}^{3'}$ независимо является водородом или алкилом, который включает, но не ограничен ими, C_{1-20} алкил, C_{1-10} алкил или C_{1-6} алкил, и $\text{R}^{3''}$ является $-\text{OR}'$ или $-\text{N}(\text{R}^{3'})_2$;

c равно от 1 до 6,

d равно от 0 до 2,

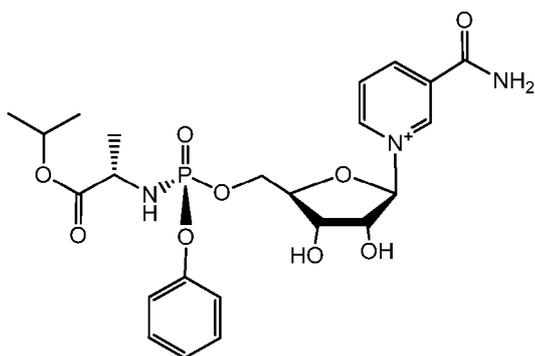
e равно от 0 до 3,

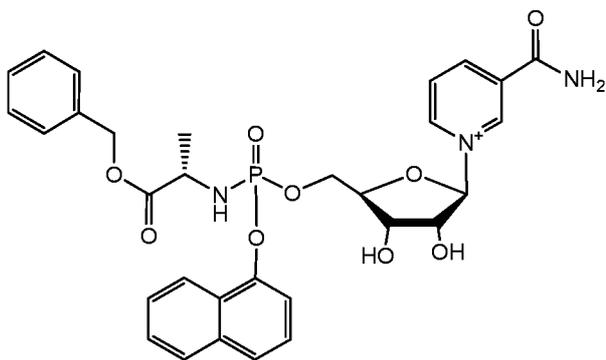
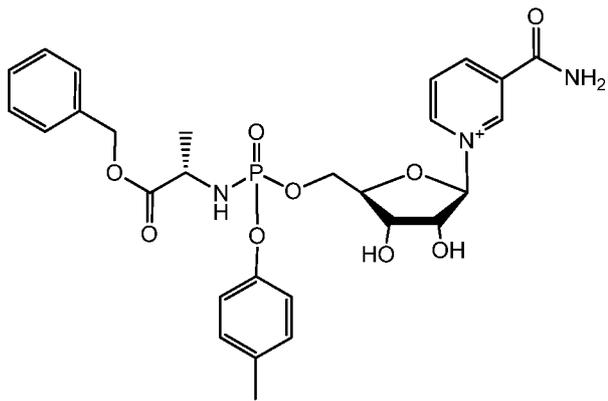
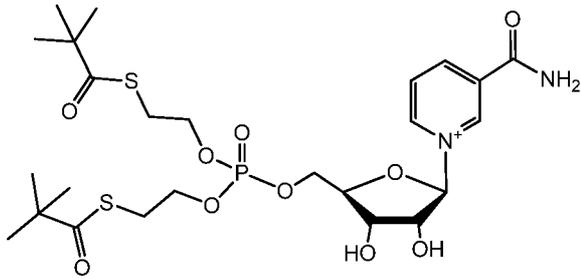
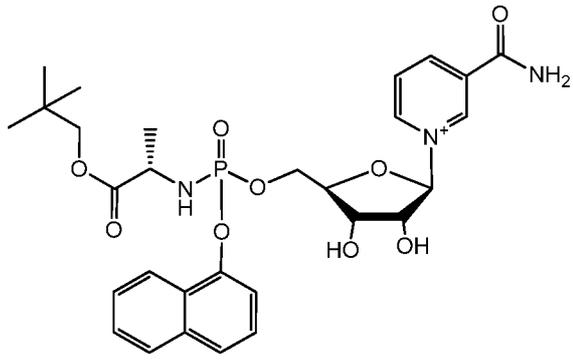
f равно от 2 до 5,

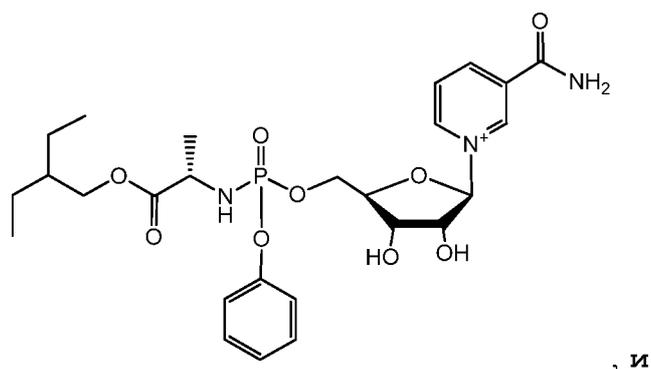
n равно от 2 до 4, и

(d) R^4 является водородом; C_{1-10} алкилом, необязательно замещенным низшим алкилом, алкокси, ди(низший алкил)амино или галогеном; C_{1-10} галоалкилом; C_{3-10} циклоалкилом; циклоалкилалкилом; циклогетероалкилом; аминоацилом; арилом, таким как фенил; или гетероарилом, таким как пиридирил; замещенным арилом; или замещенным гетероарилом.

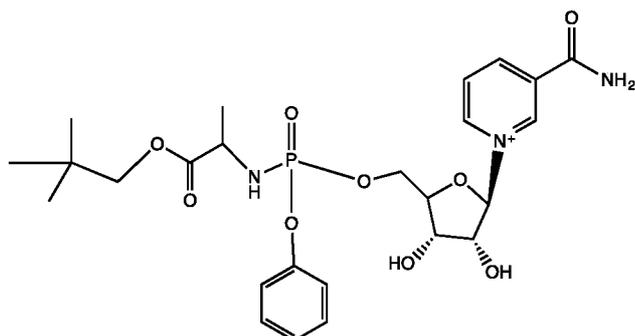
32. Способ лечения по пункту 31, где соединение выбирают из



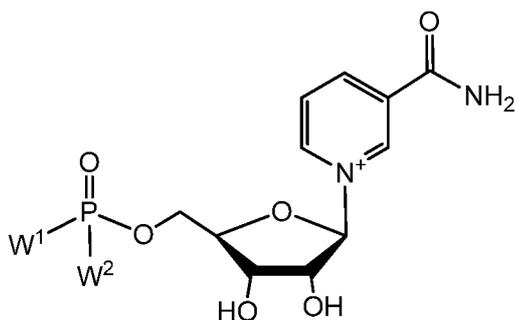




, и

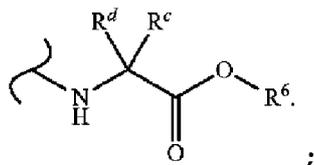


33. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с биосинтезом НАД+, включающий введение соединения или его стереоизомера, соли, гидрата, сольвата или кристаллической формы, пациенту, нуждающемуся в таковом; где соединение имеет структуру, представленную формулой III:



III

где each W^1 и W^2 независимо является



(i) каждый R^c и R^d независимо является H, (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или

гетероарилом; или

(ii) каждый R^c является H и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом; или

(iii) каждый R^c является H и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является S; или

(iv) каждый R^c является H и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом, (C_4-C_8) карбоциклилалкилом, арил (C_1-C_8) алкилом, гетероциклил (C_1-C_8) алкилом, (C_6-C_{20}) арилом, (C_2-C_{20}) гетероциклилом или гетероарилом где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является R; или

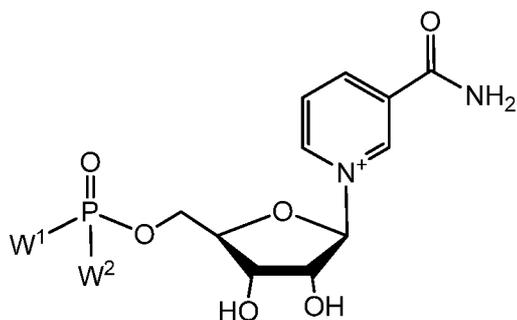
(v) каждый R^c является H и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом; или

(vi) каждый R^c является H и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является S; или

(vii) каждый R^c является H и каждый R^d независимо является (C_1-C_8) алкилом, где хиральность атома углерода, к которому присоединены указанные R^c и R^d , является R; и

каждый R^6 независимо является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, (C_3-C_8) карбоциклилом или (C_4-C_8) карбоциклилалкилом.

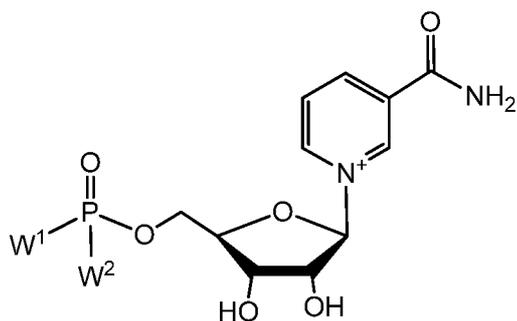
34. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с биосинтезом НАД⁺, включающий введение соединения или его стереоизомера, соли, гидрата, сольвата или кристаллической формы, пациенту, нуждающемуся в таковом; где соединение имеет структуру, представленную формулой III:



III

где W^1 и W^2 каждый независимо является O^- или OR^5 , и R^5 является водородом или алкилом; при условии, что если W^1 является O^- , и W^2 является OR^5 , то R^5 не является водородом, метилом или бутилом.

35. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с биосинтезом НАД+, включающий введение соединения или его стереоизомера, соли, гидрата, сольвата или кристаллической формы, пациенту, нуждающемуся в таковом; где соединение имеет структуру, представленную формулой III:



III

где W^1 и W^2 независимо выбирают из заместителей в таблице 2, где

каждый R^{21} независимо является H или (C_1-C_8) алкилом;

каждый R^{22} независимо является H, R^{21} , R^{23} или R^{24} , где каждый R^{24} независимо замещен от 0 до 3 R^{23} ;

каждый R^{23} независимо является R^{23a} , R^{23b} , R^{23c} или R^{23d} , при условии, что если R^{23} связан с гетероатомом, то R^{23} является R^{23c} или R^{23d} ;

каждый R^{23a} независимо является F, Cl, Br, I, -CN, $-N_3$ или $-NO_2$;

каждый R^{23b} независимо является Y^{21} ;

каждый R^{23c} независимо является $-R^{2x}$, $-OR^{2x}$, $-N(R^{2x})(R^{2x})$, -

SR^{2x} , $-S(O)R^{2x}$; $-S(O)_2R^{2x}$, $-S(O)(OR^{2x})$, $-S(O)_2(OR^{2x})$, $-OC(=Y^{21})R^{2x}$, $-OC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-OC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$; $-SC(=Y^{21})R^{2x}$; $-SC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-SC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})R^{2x}$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})OR^{2x}$ или $-N(R^{2x})C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

каждый R^{23d} независимо является $-C(=Y^{21})R^{2x}$; $-C(=Y^{21})OR^{2x}$ или $-C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

каждый R^{2x} независимо является H, (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом, (C_2-C_8) алкинилом, арилом, гетероарилом; или два R^{2x} взятые вместе с азотом или кислородом, к которому они оба присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, где любой атом углерода указанного гетероциклического кольца необязательно может быть замещен $-O-$, $-S-$ или $-NR^{21-}$; и где один или более из не концевых атомов углерода каждого указанного (C_1-C_8) алкила могут быть замещены $-O-$, $-S-$ или $-NR^{21-}$;

каждый R^{24} независимо является (C_1-C_8) алкилом, (C_2-C_8) алкенилом или (C_2-C_8) алкинилом;

каждый R^{25} независимо является R^{24} , где каждый R^{24} замещен от 0 до 3 R^{23} группами;

каждый R^{25a} независимо является (C_1-C_8) алкиленом, (C_2-C_8) алкениленом или (C_2-C_8) алкиниленом, любой из указанных (C_1-C_8) алкилена, (C_2-C_8) алкенилена или (C_2-C_8) алкинилена замещен 0-3 R^{23} группами;

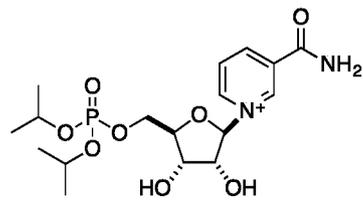
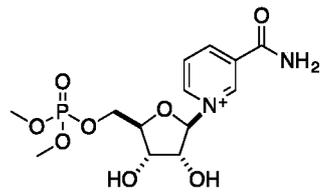
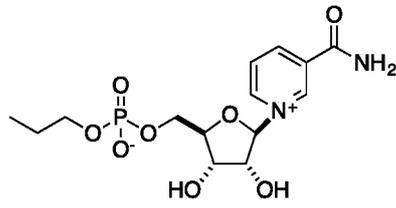
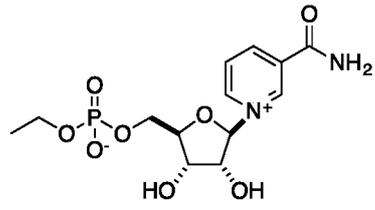
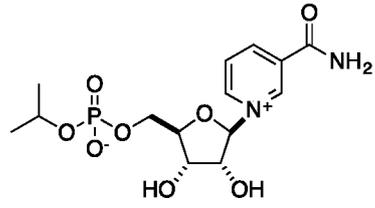
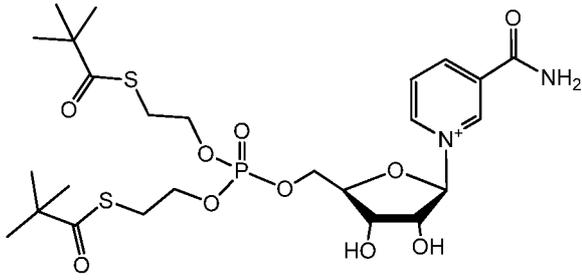
каждый W^{23} независимо является W^{24} или W^{25} ;

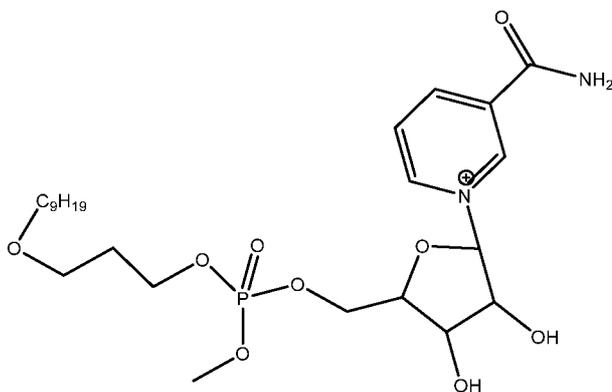
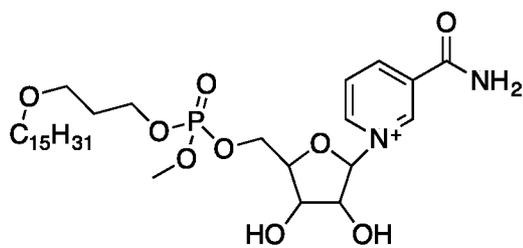
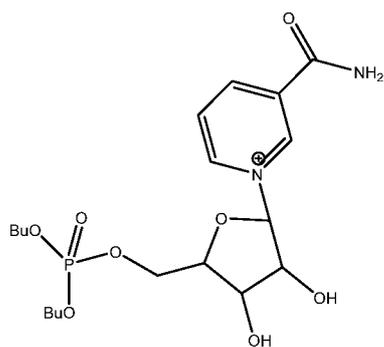
каждый W^{24} независимо является R^{25} , $-C(=Y^{21})R^{25}$, $-C(=Y^{21})W^{25}$, $-SO_2R^{25}$ или $-SO_2W^{25}$;

каждый W^{25} независимо является карбоциклом или гетероциклом, где W^{25} независимо замещен от 0 до 3 R^{22} группами; и

каждый Y^{21} независимо является O или S.

36. Способ лечения по пункту 34, где соединение выбирают из





37. Способ по любому из пунктов 28-36, где заболевание или состояние, связанное с биосинтезом НАД⁺, выбирают из нейродегенеративных заболеваний, регулирования аномальной концентрации глюкозы в крови, восстановления ДНК, поврежденной токсическими лекарственными средствами или облучением, продления жизненного цикла клетки, клеточного старения, сердечнососудистых заболеваний и состояний, расстройств циркадного ритма, митохондриальных заболеваний, повышения митохондриального метаболизма и заболеваний и расстройств сетчатки.

38. Способ по пункту 37, где нейродегенеративное заболевание или состояние выбирают из дегенерации нейрона сетчатки, дегенерации аксона, эссенциального дрожания, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона, атаксии, кататонии, эпилепсии, злокачественного нейролептического синдрома, хореи, базальной ганглионной дегенерации коры

головного мозга, дистонии, умственной отсталости, нейроакантоцитоза, болезни Пелицеуса-Мерцбахера, прогрессирующего надъядерного паралича, стрионигральной дегенерации, ишемического удара, миелопатии, травматического повреждения мозга и гипоксии.

39. Способ по пункту 37, где регулирование аномальной концентрации глюкозы в крови включает любое повышение, снижение или сохранение концентрации глюкозы в крови по сравнению с определенным ранее уровнем.

40. Способ по пункту 39, где заболевание или состояние выбирают из диабета I типа, диабета II типа, гипогликемии, гипергликемии, ухудшенной толерантности к глюкозе, ухудшенной глюкозы натощак, гипогликемии, вызванной ишемией мозга, гипогликемического повреждения мозга, гиперинсулинемии и пеллагры.

41. Способ по пункту 37, где токсичность лекарственного средства или облучения связана с одним или более токсинами, выбранными из фармацевтических средств, лекарственных средств, вызывающих привыкание, облучения, УФ лучей и рентгеновских лучей.

42. Способ по пункту 37, где повреждение ДНК происходит через образование реакционноспособных видов водорода, выбранных из супероксида, перекисей и гидроксильных радикалов.

43. Способ по пункту 37, где продление жизни клетки включает одно или более из продления пролиферативного потенциала клетки, замедления старения клетки, способствования выживанию клетки, замедления клеточного старения в клетке, имитации действия ограничения калорийности, повышения резистентности клетки к стрессу или профилактики апоптоза клетки.

44. Способ по пункту 43, где клетка присутствует в крови у субъекта или ex vivo клеточной культуре, содержащей сыворотку или биологическую среду для выращивания.

45. Способ по пункту 43, где клетка присутствует в ткани или органе у субъекта.

46. Способ по пункту 43, где клетка присутствует в ткани или органе для трансплантации или клеточной терапии,

где трансплантацию выбирают из трансплантата солидной ткани, аутотрансплантата, аллотрансплантата, синграфта, ксенотрансплантатов и трансплантатов органов; и

клеткой, применяемой в клеточной терапии, является стволовая клетка или клетка костного мозга.

47. Способ по пункту 46, где соединение вводят до введения/имплантации, одновременно с введением/имплантацией и/или после введения/имплантации субъекту.

48. Способ по пункту 37, где продление жизни клетки включает лечение заболевания, расстройства или состояния, выбранного из развития морщин на коже, контактного дерматита, атопического дерматита, экземы, солнечного кератоза, расстройств кератинизации, заболеваний буллезного эпидермолиза, пемфигуса, эксфолиативного дерматита, себоррейного дерматита, эритем, полиморфной эритемы, узловой эритемы, повреждения, вызванного солнцем или другими источниками света, дискоидной красной волчанки, дерматомиозита, псориаза и рака кожи.

49. Способ по пункту 48, где продление жизни клетки включает лечение ожога, выбранного из ожогов первой, второй или третьей степени, тепловых ожогов, химических ожогов и электрических ожогов.

50. Способ по пункту 37, где заболевание или состояние выбирают из болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, амиотрофического бокового склероза, мышечной дистрофии, СПИД, молниеносного гепатита, болезни Крейтцфельда-Якоба, пигментной дистрофии сетчатки, церебеллярной дегенерации, миелодисплазии, гипопластической анемии, инфаркта миокарда, удара, алкогольного гепатита, гепатита В, гепатита, остеоартрита, атеросклероза, облысения, красного плоского лишая, атрофии кожи, катаракты и отторжения трансплантата.

51. Способ по пункту 37, где сердечнососудистое заболевание или состояние выбирают из кардиомиопатии, миокардита, идиопатической кардиомиопатии, метаболической кардиомиопатии, алкогольной кардиомиопатии, лекарственной кардиомиопатии, ишемической кардиомиопатии и гипертонической кардиомиопатии; атероматозных расстройств основных кровеносных сосудов,

выбранных из аорты, коронарных артерий, сонной артерии, церебрально-васкулярных артерий, почечных артерий, подвздошных артерий, бедренных артерий и подколенных артерий; и агрегации тромбоцитов в сосудах, выбранных из артериол сетчатки, гломерулярных артериол, нервных сосудов, сердечных артериол и капиллярных слоев глаза, почек, сердца и центральной и периферийной нервных систем.

52. Способ по пункту 37, где расстройства циркадного ритма выбирают из нарушений цикличности или времени циклов приема пищи и голодания, гипергликемии, гипогликемии или диабета; расстройств сна, выбранных из бессонницы, синдрома фазового опережения сна, синдрома отсроченного наступления фаз сна, неустойчивого цикла сна/бодрствования или нарколепсии; или улучшения бодрствования у индивидуумов, страдающих избыточной сонливостью.

53. Способ по пункту 37, где лечение митохондриальных заболеваний и повышение митохондриального метаболизма включает повышение уровня активности SIRT3.

54. Способ по пункту 53, где повышение уровня активности SIRT3 имеет один или более эффектов из имитации ограничения калорий или упражнений, повышения митохондриального биогенеза, сенсбилизации клетки к поглощению глюкозы, повышения окисления жирной кислоты, снижения реакционноспособных видов кислорода и способствования выживанию клеток во время генотоксического стресса.

55. Способ по пункту 54, где повышение уровня активности SIRT3 повышает метаболическую активацию мышц, выбранных из гладких мышц, кишечника и пищеварительных мышц, скелетных мышц и сердечных мышц; и/или лечит кахексию и мышечную атрофию.

56. Способ по пункту 37, где заболевание или состояние выбирают из митохондриальных заболеваний, метаболических расстройств, неврологических расстройств, мышечных расстройств, сердечнососудистых заболеваний, ожирения, резистентности к инсулину, диабета, состояний или расстройств, связанных с диабетом, и метаболического синдрома.

57. Способ по пункту 37, где митохондриальное заболевание

выбирают из хронической прогрессирующей внешней офтальмоплегии, миоклонической эпилепсии, связанной с разорванными красными волокнами, синдрома Фукухары, болезни Лебера, энцефалопатии Лея и болезни Пирсона.

58. Способ по пункту 37, где заболевание или расстройство сетчатки выбирают из возрастной дегенерации желтого пятна, пигментной дистрофии сетчатки, палочковой и колбочковой дистрофии, амавроза Лебера, дегенерации зрительного рецептора, нарушения структуры сетчатки и потери зрения.