



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105636973 B

(45)授权公告日 2018.06.01

(21)申请号 201480043268.1

(22)申请日 2014.07.24

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105636973 A

(43)申请公布日 2016.06.01

(30)优先权数据

1313465.5 2013.07.29 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.01.29

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/065971 2014.07.24

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/014722 EN 2015.02.05

(73)专利权人 贝尔法斯特女王大学

地址 英国贝尔法斯特安特里姆

(72)发明人 M·米高德 P·瑞德帕斯

K·克罗西 M·多尔蒂

(74)专利代理机构 北京市铸成律师事务所

11313

代理人 孟锐

(51)Int.Cl.

C07H 19/048(2006.01)

(56)对比文件

CN 101360421 A, 2009.02.04,

Palmarisa Franchetti et

al..Stereoselective synthesis of nicotinamide β -riboside and nucleoside analogs.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2004,第14卷第4655-4658页.

陈哲 等.氟代烟酰胺核苷磷酸酯的一釜合成.《中国药物化学杂志》.2012,第22卷(第2期),第104-112页.

陈哲 等.烟酰胺腺嘌呤二核苷酸类CD38抑制剂的合成及生物活性评价.《高等学校化学学报》.2012,第33卷(第6期),第1226-1232页.

Shinji tanimori et al..An efficient chemical synthesis of nicotinamide riboside (NAR) and analogues.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2002,第12卷(第8期),第1135-1137页.

审查员 杜姣

权利要求书3页 说明书15页 附图5页

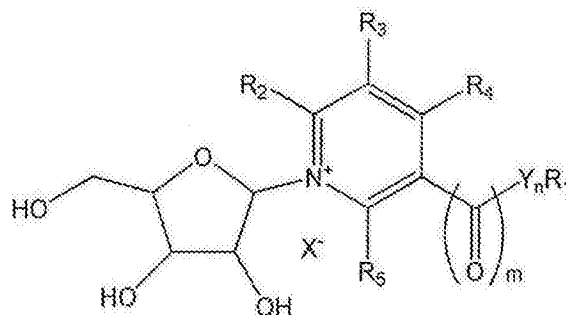
(54)发明名称

制备烟酰胺核苷和其衍生物的方法

(57)摘要

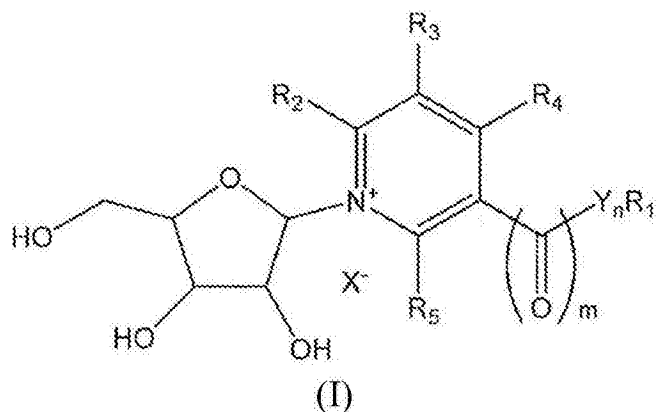
本发明涉及制备烟酰胺核苷和其衍生物的方法。在一个方面中,本发明涉及制备式(I)化合物的方法,其中,n是0或1;m是0或1;Y是O或S;R₁选自H、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的伯氨基或仲氨基,和取代的或未取代的叠氨基;R₂-R₅,可以相同或不同,每个独立地选自H、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基,和取代的或未取代的芳基;和X⁻是阴离子,其是选自下述的阴离子:取代的或未取代的羧酸、卤化物、取代的或未取代的磺酸盐、取代的或

未取代的磷酸盐、取代的或未取代的硫酸盐、取代的或未取代的碳酸盐,和取代的或未取代的氨基甲酸盐。



(I)

1. 一种制备式 (I) 的化合物的方法，



其中, n 是 0 或 1;

m 是 0 或 1;

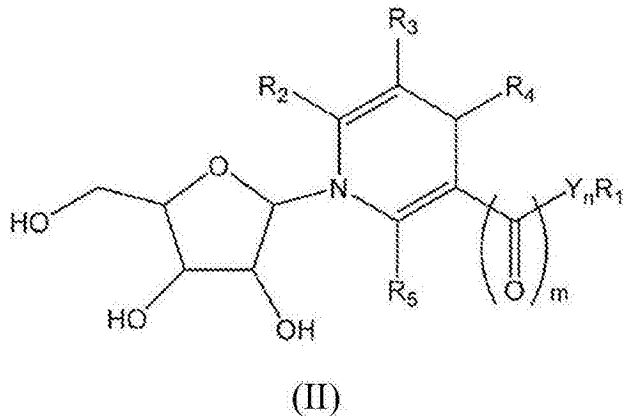
Y 是 O 或 S;

R_1 选自 H、取代的或未取代的烷基和取代的或未取代的伯氨基或仲氨基;

R_2 – R_5 每个独立地选自 H; 和

X^- 是阴离子, 其是选自下述的阴离子: 取代的或未取代的羧酸、卤化物、取代的或未取代的磺酸盐、取代的或未取代的磷酸盐、取代的或未取代的硫酸盐、取代的或未取代的碳酸盐, 和取代的或未取代的氨基甲酸盐;

所述方法包括在水溶液和含碳的催化剂存在的情况下, 使式 (II) 的化合物与式 Z^+X^- 的化合物反应, 以形成式 (I) 的化合物,



在所述式 (II) 中, n 、 m 、 Y 和 R_1 – R_5 是如上定义的;

在所述式 Z^+X^- 中, X^- 是如上定义的, 和其中 Z^+ 是含 N 的阳离子,

其中所述含碳的催化剂是活性炭。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, Z^+ 选自取代的或未取代的铵、取代的或未取代的吡啶鎓、取代的或未取代的吡咯烷鎓、取代的或未取代的咪唑鎓盐和取代的或未取代的三唑鎓。

3. 根据任一前述权利要求所述的方法, 其中式 (II) 的化合物和式 Z^+X^- 的化合物以 1:5 至 5:1 的各个摩尔比存在。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中式 (II) 的化合物和含碳的催化剂以 10:1 至 1:10 各个摩尔比存在。

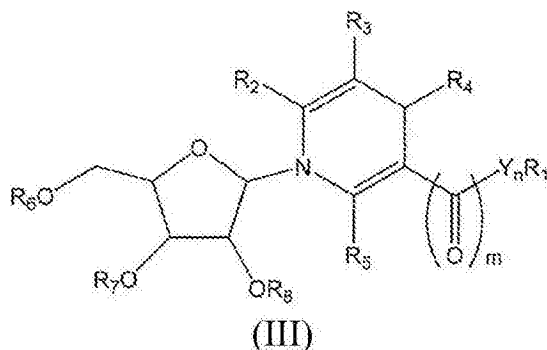
5. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述反应在6至8的pH范围进行。

6. 根据权利要求1或2所述的方法,其中 X^- 是选自下述的取代的或未取代的羧酸的阴离子:取代的或未取代的单羧酸的阴离子和取代的或未取代的二羧酸的阴离子。

7. 根据权利要求1或2所述的方法,其中式 Z^+X^- 的化合物选自氯化铵、乙酸铵、甲酸铵、三氟乙酸铵、抗坏血酸铵、天冬氨酸铵、谷氨酸铵和乳酸铵。

8. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,在式(I)的化合物中, n 是0, m 是1, R_1 是 NH_2 , R_2-R_5 每个是H,和 X^- 选自氯根、乙酸根、甲酸根和三氟乙酸根。

9. 根据权利要求1或2所述的方法,其中通过使式(III)的化合物与脱保护剂反应以形成式(II)的化合物来制备式(II)的化合物,



其中, n 、 m 、 Y 和 R_1-R_5 是如前述权利要求定义的;和

R_6 、 R_7 和 R_8 可以相同或不同,每个独立地是羟基保护基团。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中 R_6 、 R_7 和 R_8 每个独立地是酯型保护基团、醚型保护基团或甲硅烷基型保护基团。

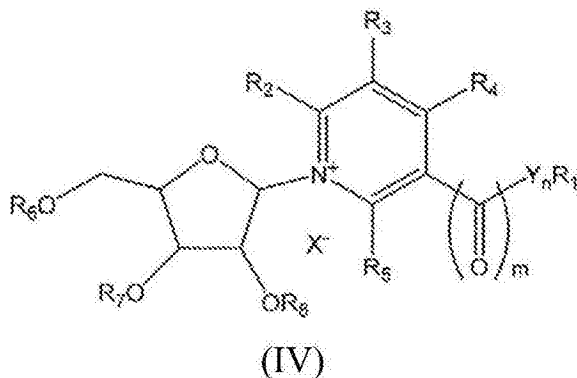
11. 根据权利要求9所述的方法,其中 R_6 、 R_7 和 R_8 部分选自取代的和未取代的乙酰基和取代的和未取代的苯甲酰基。

12. 根据权利要求9所述的方法,其中所述脱保护剂是酸或碱。

13. 根据权利要求9所述的方法,其中所述反应在存在质子溶剂或非质子溶剂或其组合的情况下进行。

14. 根据权利要求9所述的方法,其中,在所述式(III)的化合物中, n 是0, m 是1, R_1 是 NH_2 , R_2-R_5 每个是H,和 R_6-R_8 每个是乙酰基;或 n 是1, Y 是O, m 是1, R_1 是乙基, R_2-R_5 每个是H,和 R_6-R_8 每个是乙酰基;或 n 是0, m 是1, R_1 是 NH_2 , R_2-R_5 每个是H,和 R_6-R_8 每个是苯甲酰基。

15. 根据权利要求9所述的方法,其中通过使式(IV)的化合物与还原剂、水溶液和有机溶剂反应以形成式(III)的化合物来制备所述式(III)的化合物,



其中,n、m、Y、R₁-R₈和X⁻是如前述权利要求定义的。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中,当R₆、R₇和R₈中的至少两个包括未取代的乙酰基时,所述有机溶剂选自二氯甲烷、1,2-氯乙烷、正丁基乙酸酯、氯仿和乙酸乙酯或其组合。

17. 根据权利要求15所述的方法,其中所述还原剂选自连二硫酸钠或硼氢化钠。

18. 根据权利要求15所述的方法,其中,在所述式(IV)的化合物中,n是0,m是1,R₁是NH₂,R₂-R₅每个是H,R₆-R₈每个是乙酰基,和X⁻是⁻OTf;或n是1,Y是O,m是1,R₁是乙基,R₂-R₅每个是H,R₆-R₈每个是乙酰基,和X⁻是⁻OTf;或n是0,m是1,R₁是NH₂,R₂-R₅每个是H,和R₆-R₈每个是苯甲酰基,和X⁻是⁻OTf。

制备烟酰胺核苷和其衍生物的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及制备烟酰胺核苷和其衍生物的方法。

背景技术

[0002] 烟酰胺核苷和其衍生物,包括烟酸核苷(nicotinate riboside)、烟酰胺单核苷酸和烟酸单核苷酸(nicotinate mononucleotide),是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)的代谢物。烟酰胺核苷、烟酸核苷、烟酰胺单核苷酸和烟酸单核苷酸的没有抗衡离子的 β -端基异构体形式显示在图1中。作为 NAD^+ 前体,烟酰胺核苷已经在小鼠中显示增强氧化代谢和避免高脂肪膳食诱导的肥胖,这使得对烟酰胺核苷和其衍生物产生显著的兴趣。因为烟酰胺核苷是天然存在的化合物,烟酰胺核苷和其衍生物具有作为天然、营养补充物的巨大潜能,这可提供健康益处而不引起副作用。烟酰胺核苷和其衍生物作为营养补充物或其他商业开发的限制是制备烟酰胺核苷和其衍生物的已知的合成方案具有缺点,使得它们不适于大规模商业或工业使用。

[0003] WO 2007/061798描述了制备烟酰胺核苷和其衍生物的方法。但是,公开的方法具有许多缺点。例如,三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸盐(TMSOTf)用作公开的方法中的催化剂,并且导致所制备的化合物不可避免地以他们的三氟甲磺酸(OTf)盐的形式。烟酰胺核苷或其衍生物在三氟甲磺酸盐形式不适于用作营养补充物,因为其相关的毒性。因此,由公开的方法产生的化合物在它们被制备时不适于使用,并且需要另外的步骤以利用例如公开的反相液相色谱法,将三氟甲磺酸根阴离子替换为药学上可接受的并且因而适于商业化的阴离子。另外,烟酰胺核苷是化学上不稳定的,尤其在公开的方法中使用的色谱条件下。因此提出使用的色谱条件可产生具有小于最佳纯度的批次,并且在这些批次中,就产生的副产物方面而言产生很大的易变性。另一缺点是必须小心控制反应温度,以使合成烟酰胺核苷的最终阶段中的分解最小化,但是公开的方法是放热的并且所以容易受到微环境热起伏影响,尤其在大规模生产设置的情况下。

[0004] Tanimori等(S.Tanimori,T.Ohta和M.Kirihata,Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,2002,12,1135-1137)和Franchetti等(P)Franchetti,M.Pasqualini,R.Petrelli,M.Ricciutelli,P.Vita和L.Cappellacci,Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,2004,14,4655-4658)也描述了制备烟酰胺核苷的方法。但是,这些方法也具有由于使用TMSOTf作为催化剂不可避免地制备三氟甲磺酸盐的缺点。

[0005] 总之,公开的方法具有的缺点目前阻碍了使方法用于商业或工业应用的规模化,并且所以大大限制了该方法和所得化合物的商业机会。

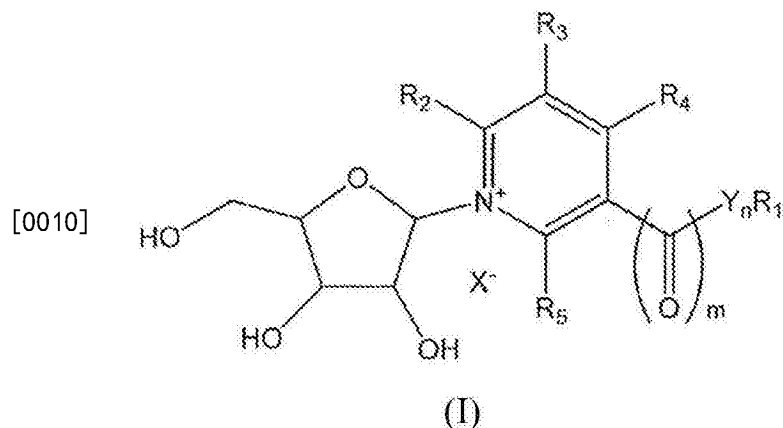
[0006] 所以,本发明的目的是避免或减少现有技术的缺点。

[0007] 本发明的目的也是提供制备烟酰胺核苷和其衍生物的新的、有用的和有效的方法。

[0008] 本发明的目的也提供制备烟酰胺核苷和其衍生物的方法,由此该方法可用于将选择的抗衡离子引入制备的化合物,从而产生适于用作营养补充物或其他化合物。

发明内容

[0009] 根据本发明,提供了制备式(I)化合物的方法,



[0011] 其中,

[0012] n是0或1;

[0013] m是0或1;

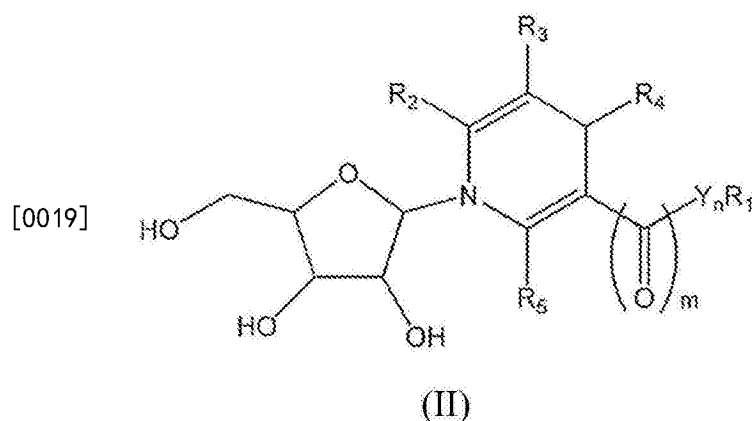
[0014] Y是O或S;

[0015] R₁选自H、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的伯氨基或仲氨基,和取代的或未取代的叠氮基;

[0016] R₂-R₅,可以相同或不同,每个独立地选自H、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基,和取代的或未取代的芳基;和

[0017] X⁻是阴离子,其是选自下述的阴离子:取代的或未取代的羧酸、卤化物、取代的或未取代的磺酸盐、取代的或未取代的磷酸盐、取代的或未取代的硫酸盐、取代的或未取代的碳酸盐,和取代的或未取代的氨基甲酸盐,

[0018] 所述方法包括在存在水溶液和含碳的催化剂的情况下,式(II)的化合物与式Z⁺X⁻的化合物反应,以形成式(I)的化合物,



[0020] 其中所述式(II)中,n、m、Y和R₁-R₅是如上定义的;

[0021] 其中所述式Z⁺X⁻中,X⁻是如上定义的,和其中Z⁺是含N的阳离子。

[0022] 任选地,Z⁺选自取代的或未取代的铵、取代的或未取代的吡啶鎓、取代的或未取代

的吡咯烷鎓、取代的或未取代的咪唑鎓盐和取代的或未取代的三唑鎓(triazolium)。

[0023] 任选地, Z^+ 是式 $N^+HR^I R^{II} R^{III}$ 的取代的或未取代的铵, 其中, R^I 、 R^{II} 和 R^{III} , 可以相同或不同, 每个独立地选自 H、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基, 和取代的或未取代的芳基。

[0024] 任选地, Z^+ 是式 NH_4^+ 的未取代的铵。

[0025] 任选地, X^- 是取代的或未取代的羧酸的阴离子, 其选自取代的或未取代的单羧酸的阴离子和取代的或未取代的二羧酸的阴离子。

[0026] 任选地, X^- 是取代的单羧酸的阴离子, 进一步任选地是取代的丙酸的阴离子或取代的乙酸的阴离子。任选地, X^- 是取代的丙酸的阴离子, 进一步任选地是羟基丙酸的阴离子, 仍进一步任选地是为乳酸的 2-羟基丙酸的阴离子, 乳酸的阴离子, 是乳酸根。任选地, X^- 是取代的乙酸的阴离子, 是取代的乙酸根, 进一步任选地选自三氯乙酸根、三溴乙酸根和三氟乙酸根的三卤乙酸根。仍进一步任选地, 三卤乙酸根是三氟乙酸根。

[0027] 任选地, X^- 是选自甲酸、乙酸、丙酸和丁酸的未取代的单羧酸的阴离子, 分别是甲酸根、乙酸根、丙酸根和丁酸根。

[0028] 任选地, X^- 是取代的或未取代的氨基-单羧酸的阴离子或取代的或未取代的氨基-二羧酸的阴离子。进一步任选地, X^- 是任选地选自谷氨酸和天冬氨酸的氨基-二羧酸的阴离子, 分别是谷氨酸根和天冬氨酸根。

[0029] 任选地, X^- 是抗坏血酸的阴离子, 是抗坏血酸根。

[0030] 任选地, X^- 是卤根, 其选自氯根、溴根、氟根和碘根, 进一步任选地是氯根或溴根。

[0031] 任选地, X^- 是取代的或未取代的磺酸根。进一步任选地, X^- 是三卤甲磺酸根, 其选自三氟甲磺酸根、三溴甲磺酸根和三氯甲磺酸根。仍进一步任选地, 三卤甲磺酸根是三氟甲磺酸根。

[0032] 任选地, X^- 是取代的或未取代的碳酸根, 进一步任选地碳酸氢根。

[0033] 任选地, X^- 选自氯根、乙酸根、甲酸根、三氟乙酸根、抗坏血酸根、天冬氨酸根、谷氨酸根和乳酸根。进一步任选地, X^- 选自氯根、乙酸根、甲酸根和三氟乙酸根。

[0034] 任选地, 式 Z^+X^- 的化合物选自氯化铵、乙酸铵、甲酸铵、三氟乙酸铵、抗坏血酸铵、天冬氨酸铵、谷氨酸铵和乳酸铵。进一步任选地, 式 Z^+X^- 的化合物选自氯化铵、乙酸铵、甲酸铵和三氟乙酸铵。

[0035] 任选地, 式 (II) 的化合物和含碳的催化剂以约 10:1 至约 1:10、任选地约 5:1 至约 1:5、进一步任选地约 4:1 至约 1:4、仍进一步任选地约 1:1 或 1:2 或 1:3 或 1:4 的各个摩尔比存在。

[0036] 适当的含碳的催化剂包括但不限于活性炭(activated charcoal)或石墨。

[0037] 如本文所使用, 术语“活性炭”旨在意思是加工为高度多孔从而增加材料的表面积的含碳材料。术语“活性炭(activated charcoal)”旨在是术语“活性炭(activated carbon)”的同义词。活性炭可以是粉末和/或纤维和/或颗粒和/或小球的形式。任选地, 活性炭可用作金属的载体。适当的金属包括但不限于过渡金属。适当的过渡金属包括但不限于铂族金属, 任选地选自钌、铑、钯、钨、铱和铂, 或其组合。

[0038] 任选地, 水溶液基本上由水组成。

[0039] 任选地, 水溶液除了水以外包括有机溶剂。

[0040] 适当的有机溶剂包括但不限于取代的或未取代的醚、取代的或未取代的酯、取代的或未取代的酮、取代的或未取代的脂族烃或芳族烃,和其组合。

[0041] 任选地,当存在有机溶剂时,该有机溶剂包括选自下述的醚:二乙醚、甲基叔丁醚、乙基叔丁醚、二叔丁醚、二异丙醚、二甲氧基甲烷、四氢呋喃,2-甲基四氢呋喃和四氢吡喃或其组合。

[0042] 任选地,当存在有机溶剂时,该有机溶剂包括选自下述的酯:乙酸甲酯、乙酸乙酯、异丙基乙酸酯、正丙基乙酸酯、异丁基乙酸酯和正丁基乙酸酯或其组合。

[0043] 任选地,当存在有机溶剂时,该有机溶剂包括选自下述的酮:甲基·异丁基酮和甲基·异丙基酮,或其组合。

[0044] 任选地,当存在有机溶剂时,该有机溶剂包括选自下述的未取代的脂族烃溶剂:戊烷、己烷、环己烷和庚烷,或其组合。

[0045] 任选地,当存在有机溶剂时,该有机溶剂包括取代的脂族烃溶剂,任选地卤化的脂族烃溶剂,进一步任选地氯化的脂族烃溶剂,其选自二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、1,2-氯乙烷、1,1,1-三氯乙烷和三氯乙烯,或其组合。

[0046] 任选地,当存在有机溶剂时,该有机溶剂包括选自下述的芳族烃溶剂:苯、甲苯、乙苯和二甲苯,或其组合。

[0047] 任选地,水溶液包括以按体积计约1:5至约5:1、任选地约1:3至约3:1、进一步任选地约1:2至约2:1、仍进一步任选地约1:1的各个比例的水和有机溶剂。

[0048] 任选地,反应在约6至约8、任选地约6.5至约7.5的pH范围进行。

[0049] 任选地,反应在如下温度进行:约10℃至约40℃,任选地约15℃至约35℃,进一步任选地约15℃至约30℃,仍进一步任选地约15℃至约20℃,甚至进一步任选地约20℃至约25℃,甚至进一步任选地在约20℃或21℃或22℃或23℃或24℃或25℃的温度。

[0050] 任选地,反应以如下的时间段进行:约1分钟至约180分钟,任选地约2分钟至约120分钟,进一步任选地约5分钟至约120分钟,仍进一步任选地约10分钟至约120分钟,甚至进一步任选地约20分钟至约120分钟,甚至进一步任选地约30分钟至约120分钟,仍进一步任选地约60分钟至约120分钟,甚至进一步任选地约60分钟至约90分钟,仍进一步任选地约60分钟或70分钟或80分钟。

[0051] 任选地,方法进一步包括过滤步骤,以从制备的式(I)的化合物去除含碳的催化剂。用于过滤步骤的适当的过滤方式包括但不限于注射器过滤器和/或纸滤器,和/或能够用作过滤器的任何惰性、不溶解的物质,例如氧化铝和/或二氧化硅和/或硅藻土。将认识到,可使用任何其他适当的过滤方式。

[0052] 如本文所使用,术语“取代的”旨在意思是任何一个或多个氢原子被任何适当的取代基替换,前提是不超过正常化合价并且替换产生稳定的化合物。适当的取代基包括但不限于烷基、烷基芳基、芳基、异芳基、卤基(halide)、羟基、羧酸根、羰基(包括烷基羰基和芳羰基)、磷酸根、氨基(包括烷基氨基,二烷基氨基、羟基氨基、二羟基氨基、烷基羟基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、硫羟基(包括烷基硫羟基、芳基硫羟基和硫代羧酸酯)、硫酸根、硝基、氰基和叠氮基。

[0053] 如本文所使用,术语“烷基”旨在意思是取代的或未取代的、饱和的或不饱和的,任选地饱和的、直链、支链或环状脂族烃,具有1至12个碳原子,任选地1至10个碳原子,进一步

任选地1至8个碳原子,仍进一步任选地1至6个碳原子,甚至仍进一步任选地1或2或3或4或5个碳原子。适当的烷基包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基、异己基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基。任选地,当Y是0时,n是1,和m是1,乙基是优选的。

[0054] 如本文所使用,术语“烯基”旨在意思是取代的或未取代的、直链、支链或环状脂族烃,具有至少一个碳-碳双键,并且具有2至12个碳原子,任选地2至10个碳原子,进一步任选地2至8个碳原子,仍进一步任选地2至6个碳原子,甚至仍进一步任选地2或3或4或5个碳原子。适当的烯基基团包括但不限于乙烯基、丙烯基和丁烯基。

[0055] 如本文所使用,术语“炔基”旨在意思是取代的或未取代的、直链、支链或环状脂族烃,具有至少一个碳-碳三键,和具有2至12个碳原子,任选地2至10个碳原子,进一步任选地2至8个碳原子,仍进一步任选地2至6个碳原子,甚至仍进一步任选地2或3或4或5个碳原子。适当的炔基基团包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基等。

[0056] 如本文所使用,术语“芳基”旨在意思是取代的、未取代的、单环或多环芳族烃。适当的芳基包括但不限于取代的或未取代的苯基和取代的或未取代的异芳基。

[0057] 任选地,取代的或未取代的伯氨基或仲氨基选自取代的或未取代的烷基氨基、取代的或未取代的二烷基氨基、取代的或未取代的羟基氨基、取代的或未取代的二羟基氨基和取代的或未取代的烷基羟基氨基。

[0058] 任选地,取代的或未取代的叠氮基选自取代的或未取代的烷基叠氮基和取代的或未取代的芳基叠氮基。

[0059] 将认识到,当n是0和m是0时, R_1 根据情况直接连接至吡啶环或吡啶鎓环。

[0060] 任选地,在式(I)的实施方式中,n是0,m是1, R_1 是 NH_2 , R_2-R_5 每个是H,和X选自氯根、乙酸根、甲酸根和三氟乙酸根。

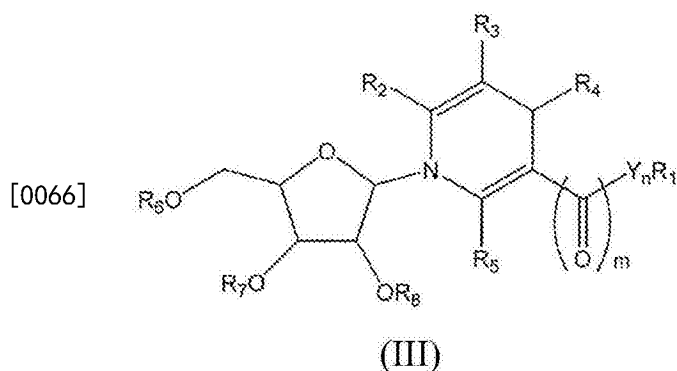
[0061] 任选地,在式(II)的实施方式中,n是0,m是1, R_1 是 NH_2 ,和 R_2-R_5 每个是H。

[0062] 任选地,式(II)的化合物和式 Z^+X^- 的化合物以约1:5至约5:1、任选地约1:3至约3:1、进一步任选地约1:2至约2:1、仍进一步任选地约1:1的各个摩尔比存在。

[0063] 任选地,方法包括搅拌反应物,任选地使用磁力搅拌器或机器搅拌器,进一步任选地顶置式机械搅拌器。

[0064] 在一种实施方式中,制备式(I)的化合物使用的含碳的催化剂可以活性炭柱的形式提供,例如活性炭材料,比如由Sigma Aldrich以商标名NORIT(商标)或DARCO(商标)提供的那些,或来自CarboChem, W Lancaster Ave, Ardmore, PA 19003, USA的那些,或来自ThalesNano, Graphisoft Park, Záhony u.7. H-1031 Budapest, Hungary的CatCart Packer(商标)柱中的碳负载的催化剂。在该实施方式中,活性炭柱可用作任何适当的液相色谱法系统的部分,包括但不限于,快速蛋白质液相层析(FPLC)或高效液相色谱(HPLC)系统,或流动化学系统(flow chemistry system),比如ThalesNano(商标)H-立方体系统和相关的流动反应器,可获得自ThalesNano,上面提供了细节。在该情况下,反应物将以连续方式再循环至柱上,直到通过在340nm下的UV不再检测到式(II)的化合物。

[0065] 任选地,通过式(III)的化合物与脱保护剂反应,以形成式(II)的化合物来制备式(II)的化合物,



[0067] 其中, n 、 m 、 Y 和 R_1 – R_5 是如上定义的;和

[0068] R_6 、 R_7 和 R_8 ,可以相同或不同,每个独立地是羟基保护基团。

[0069] 适当的 R_6 、 R_7 和 R_8 部分包括但不限于酯型保护基团、醚型保护基团和甲硅烷基型保护基团。

[0070] 如本文所使用,术语“酯型保护基团”旨在意思是形成用于羟基保护目的酯键并且可以是取代的或未取代的保护基团。适当的酯型保护基团包括但不限于乙酰基、丙酰基、异丙酰基、苯甲酰基和三卤乙酰基,任选地三氟乙酰基或三氯乙酰基。

[0071] 如本文所使用,术语“醚型保护基团”旨在意思是形成用于羟基保护目的的醚键并且可以是取代的或未取代的保护基团。适当的醚型保护基团包括但不限于苄基、对甲氧基苄基、甲氧甲基和烯丙基醚。

[0072] 如本文所使用,术语“甲硅烷基型保护基团”指形成用于羟基保护目的的甲硅氧基键的保护基团。其例子是三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧甲基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基和四异丙基二甲硅烷基。

[0073] 任选地, R_6 、 R_7 和 R_8 部分选自取代的和未取代的乙酰基和取代的和未取代的苯甲酰基。

[0074] 任选地, R_6 、 R_7 和 R_8 的至少两个选自未取代的乙酰基或未取代的苯甲酰基。

[0075] 任选地,脱保护剂是酸或碱。脱保护也可通过对于芳族醚保护基团的催化氢化($\text{Pd/C}; \text{H}_2$)和通过对于所有甲硅烷基醚的氟化物催化化学(例如,THF中的TBAF)实现。任选地,当 R_6 、 R_7 和 R_8 每个包括未取代的乙酰基或未取代的苯甲酰基,脱保护剂是碱,任选地选自 NH_3 、 Na_2CO_3 和 NaOH 。技术人员将认识到,可使用任何其他常规的脱保护剂。

[0076] 任选地,在存在质子或非质子溶剂或其组合的情况下进行反应。

[0077] 适当的质子溶剂包括但不限于水、取代的或未取代的醇,或其组合。适当的取代的醇包括取代的或未取代的氟化醇。适当的未取代的醇包括甲醇、乙醇和丙醇,任选地甲醇。

[0078] 适当的非质子有机溶剂包括但不限于取代的或未取代的醚、取代的或未取代的酯、取代的或未取代的酮、取代的或未取代的脂族或芳族烃,和其组合,如上定义的。

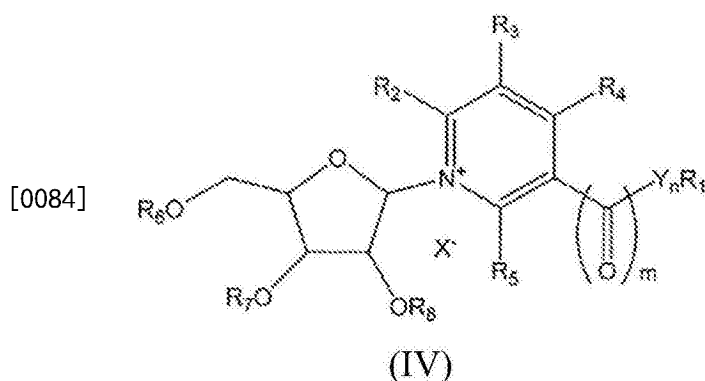
[0079] 任选地,反应物经受机械研磨,进一步任选地使用球磨研磨或行星式球磨研磨机。

[0080] 任选地,在式(III)的实施方式中, n 是0, m 是1, R_1 是 NH_2 , R_2 – R_5 每个是H,和 R_6 – R_8 每个是乙酰基。

[0081] 进一步任选地,在式(III)的另一实施方式中, n 是1, Y 是O, m 是1, R_1 是乙基, R_2 – R_5 每个是H,和 R_6 – R_8 每个是乙酰基。

[0082] 仍进一步任选地,在式(III)的另一实施方式中,n是0,m是1,R₁是NH₂,R₂-R₅每个是H,和R₆-R₈每个是苯甲酰基。

[0083] 任选地,通过式(IV)的化合物与还原剂、水溶液和有机溶剂反应,以形成式(III)的化合物来制备式(III)的化合物,



[0085] 其中,n、m、Y、R₁-R₈和X⁻是如上定义的。

[0086] 任选地,X⁻选自抗坏血酸根、谷氨酸根、天冬氨酸根、乳酸根和乙酸根。

[0087] 适当的有机溶剂是如上就由式(II)制备式(I)的化合物方面所定义的。

[0088] 任选地,当R₆、R₇和R₈中的至少两个包括未取代的乙酰基时,有机溶剂选自二氯甲烷、1,2-氯乙烷、正丁基乙酸酯、氯仿和乙酸乙酯,或其组合,进一步任选地乙酸乙酯。

[0089] 任选地,当R₂、R₃和R₄中的至少两个包括未取代的苯甲酰基时,有机溶剂选自三氯乙烯、四氯化碳、二异丙醚、甲苯、甲基叔丁醚、苯和二乙醚、或其组合,进一步任选地二乙醚。

[0090] 任选地,还原剂选自连二硫酸钠或硼氢化钠。

[0091] 任选地,该方法可包括同时添加还原剂、水溶液和有机溶剂;或以任何次序顺序添加还原剂、水溶液和有机溶剂;或其组合。

[0092] 任选地,水溶液基本上由水组成。

[0093] 认识到,任选地,水溶液和有机溶剂形成包括水相和有机相的双相溶液。

[0094] 任选地,该方法包括下述另外的步骤:

[0095] 从水相分离有机相;和

[0096] 从有机溶剂中提取式(III)的化合物。

[0097] 技术人员认识到,羟基保护基团R₆、R₇和R₈需要就下述而言是亲脂性的:在制备后,还原的式(III)的化合物迁移进入由水溶液(水相)和有机溶剂(有机相)形成的双相反应媒介的有机相。

[0098] 任选地,反应物经受机械研磨,进一步任选地使用球磨或行星式球磨研磨机。

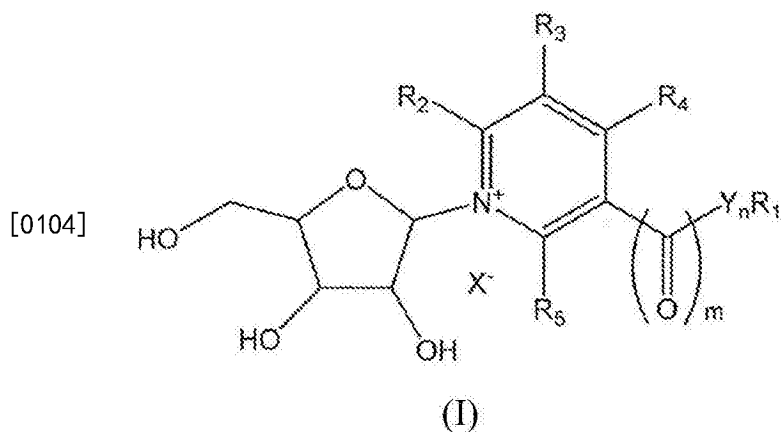
[0099] 任选地,在式(IV)的实施方式中,n是0,m是1,R₁是NH₂,R₂-R₅每个是H,R₆-R₈每个是乙酰基,和X⁻是⁻OTf。

[0100] 进一步任选地,在式(III)的另一实施方式中,n是1,Y是O,m是1,R₁是乙基,R₂-R₅每个是H,R₆-R₈每个是乙酰基,和X⁻是⁻OTf。

[0101] 仍进一步任选地,在式(III)的另一实施方式中,n是0,m是1,R₁是NH₂,R₂-R₅每个是H,和R₆-R₈每个是苯甲酰基,和X⁻是⁻OTf。

[0102] 根据本发明,也提供了由本文公开的方法衍生的化合物。

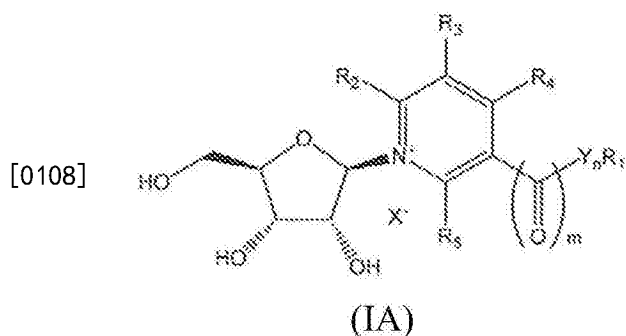
[0103] 根据本发明,进一步提供了式(I)的化合物



[0105] 其中,n、m、Y、R₁-R₅和X⁻是如上定义的。

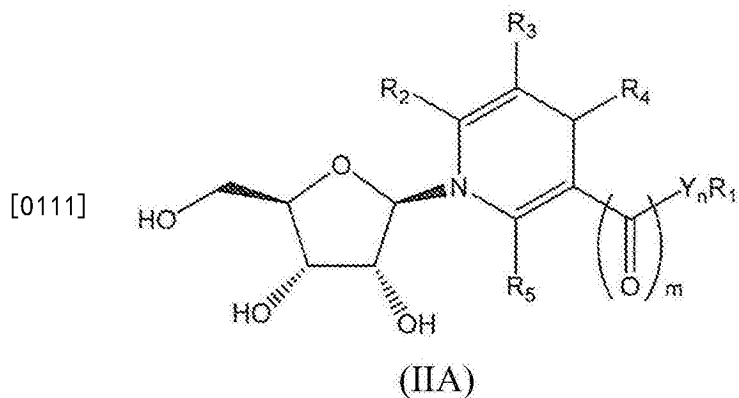
[0106] 任选地,X⁻选自乙酸根、甲酸根和三氟乙酸根。

[0107] 任选地,式(I)的化合物具有式(IA),即是β-端基异构体,



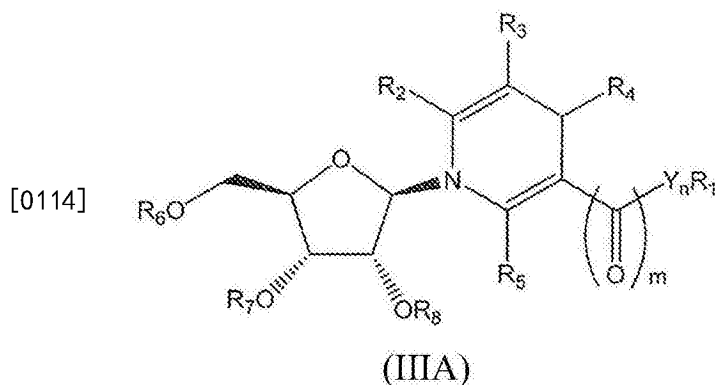
[0109] 其中,n、m、Y、R₁-R₅和X⁻是如上定义的。

[0110] 任选地,式(II)的化合物具有式(IIA),即是β-端基异构体,



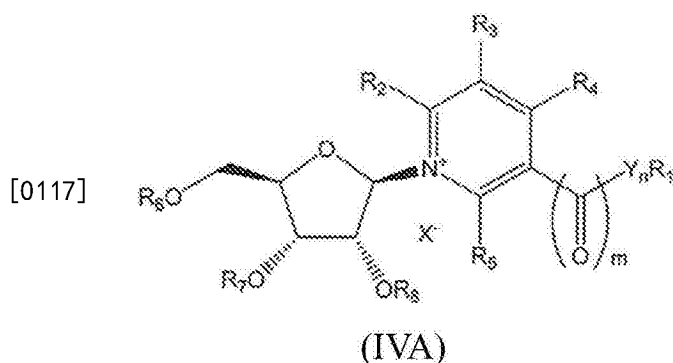
[0112] 其中,n、m、Y和R₁-R₅是如上定义的。

[0113] 任选地,式(III)的化合物具有式(IIIA),即是β-端基异构体,



[0115] 其中, n 、 m 、 Y 和 R_1 - R_8 是如上定义的。

[0116] 任选地, 式 (IV) 的化合物具有式 (IVA), 即是 β -端基异构体,



[0118] 其中, n 、 m 、 Y 、 R_1 - R_8 和 X^- 是如上定义的。

[0119] 本发明的优势包括但不限于下述:

[0120] (1) 由式 (II) 的化合物制备式 (I) 的化合物提供了为烟酰胺核苷和其衍生物引入选择的抗衡离子的有效方法。从式 (II) 的化合物, 例如还原的NRH开始, 可引入期望的抗衡离子。此外, 即使该方法开始于使用三氟甲磺酸盐形式的式 (IV) 的化合物, 本发明的方法确保三氟甲磺酸根阴离子在该方法期间以简单和有效的方式与选择的抗衡离子交换。因此, 公开的方法方便地确保制备具有作为营养补充物或其他的潜在用途的化合物。

[0121] (2) 本发明提供了立体选择性方法, 用于制备烟酰胺核苷和其衍生物, 生产期望的 β -端基异构体。例如, 这与Tanimori等相反, Tanimori等不是立体选择的并且产生大量非期望的 α -端基异构体。另外, 本发明的方法是有用的、有效的并且可容易地被规模化用于工业和商业, 并且提供溶剂使用、纯化和反应时间的最小化。例如, 由式 (II) 的化合物制备式 (I) 的化合物的本发明方法方便地在小于2小时内以定量的产率完成。开始于式 (IV) 的化合物来制备式 (I) 的化合物的方法也非常有效并且产生非常好的产率。该方法可方便地在室温进行。

[0122] (3) 本文所述的方法不仅仅能够制备烟酰胺核苷而且也能够制备大量的衍生物, 这在Tanimori等或Franchetti等都没公开。衍生物不仅仅包括烟酰胺核苷的衍生物而且也包括还原形式的烟酰胺核苷和其衍生物。此外, 尽管本文未描述, 但是技术人员认识到, 开始于式 (II) 的化合物, 可能容易获得磷酸化的母体烟酰胺核苷和其衍生物, 例如烟酰胺单核苷酸和烟酸单核苷酸。

[0123] (4) 由式 (IV) 的化合物制备式 (III) 的化合物使用的保护基团可有利地选择为是

足够亲脂性的,从而它们利于式(III)的化合物迁移至反应媒介的有机相,以易于萃取。

[0124] (5) 本文所述的方法方便地使用确保式(I)的化合物在约6至约8的中性pH范围内制备的反应物。例如,在由式(II)的化合物制备式(I)的化合物中,该中性pH范围确保酸不稳定的原料(式(II)的化合物)和碱不稳定的终产物(式(I)的化合物)在反应期间都稳定。

[0125] (6) 发明人吃惊地发现,使用含N的阳离子作为 Z^+ (质子源),方便地确保由式(II)的化合物以定量的产率和如在(5)中提到的在中性pH范围内有效制备式(I)的化合物。不希望被理论限制,建议 Z^+ ,质子源,必须是有机碱的共轭酸,其在中性pH范围内以平衡方式质子化。发明人建议,通过使用含N的阳离子作为质子源 Z^+ ,质子源的N原子的pKa大于式(II)的化合物的二氢吡啶的N原子的pKa。所以,简言之,由于相对pKa值,质子源 Z^+ (即 $N-H^+$)的N原子保持在质子 H^+ 上,直到二氢吡啶的N原子已经被氧化之后(发明人提出,该氧化由含碳的催化剂促进)。仅仅在二氢吡啶的N原子被氧化之后,即被质子源 Z^+ 质子化。发明人提出,如果使用包含N原子之外的质子源,例如包含磷鎓阳离子的 $P-H^+$ 或包含硫阳离子的 $S-H^+$,提出这样的质子源使得反应媒介的pH下降至中性pH范围以下,并且质子源将在该较低的pH范围下释放它们的质子。提出该改变将使得二氢吡啶的N原子在氧化之前被质子化,从而使得二氢吡啶的C-N键非期望的水解。也提出,由于C-N键非期望断裂的该所得不稳定的二氢吡啶,使用弱酸(例如羧酸)或强酸(例如盐酸,磷酸或硫酸)同样产生。因此,提出仅仅如建议的含N的阳离子能够在使得反应如期望的进行以由式(II)的化合物形成式(I)的化合物的pH范围(中性)内释放质子。

实施例

[0126] 现将参考随附的非限制性实施例和附图描述本发明的实施方式,其中:

[0127] 图1显示没有抗衡离子的烟酰胺核苷、烟酸核苷、烟酰胺单核苷酸和烟酸单核苷酸的 β -端基异构体形式;

[0128] 图2描绘了方案A,其是大体上阐释如下的方案:如实施例1中描述,式(IV)的化合物可用于制备式(III)的化合物;如实施例2中描述,式(III)的化合物可用于制备式(II)的化合物;和如实施例3中描述,式(II)的化合物可用于制备式(I)的化合物;其中, n 、 m 、 Y 、 R_1 – R_8 和 X^- 是如上定义的;

[0129] 图3描绘了方案B,其是大体上阐释如下的方案:如实施例1(A)中描述,三乙酰基烟酰胺核苷,三氟甲磺酸盐可用于制备三乙酰基-1,4-二氢烟酰胺核苷;和如实施例2中描述,三乙酰基-1,4-二氢烟酰胺核苷可用于制备1-(β -D-呋喃核糖基)-1,4-二氢烟酰胺;和如实施例3(A)、3(E)和3(F)中描述,1-(β -D-呋喃核糖基)-1,4-二氢烟酰胺可用于制备烟酰胺核苷,氯化物盐。显示了所有提到的化合物的 β -端基异构体。认识到方案B仅仅是示例性的并且不解释为将本发明限于此;

[0130] 图4显示了三乙酰基-1,4-二氢烟酰胺核苷(实施例1(A))、三乙酰基O-乙基-1,4-二氢烟酸核苷(实施例1(B))、三苯甲酰基-1,4-二氢烟酰胺核苷(实施例1(C))和1-(β -D-呋喃核糖基)-1,4-二氢烟酰胺(实施例2)的 β -端基异构体形式;和

[0131] 图5显示了下列的 β -端基异构体形式:烟酰胺核苷,氯化物盐(实施例3(A)、3(E)和3(F));烟酰胺核苷,乙酸盐(实施例3(B));烟酰胺核苷,甲酸盐(实施例3(C));和烟酰胺核苷,三氟乙酸盐(实施例3(D))。

[0132] 实施例1

[0133] 根据本发明如下制备式(III)的化合物。在下述实施例中描述的反应媒介的pH是约6-8的范围。

[0134] 实施例1(A):制备还原的三乙酰基烟酰胺核苷,即三乙酰基-1,4-二氢烟酰胺核苷,式(III)的化合物(其 β -端基异构体形式显示在图4中)。

[0135] 还原:使用前通过声波振荡和氩气鼓泡使所有溶剂脱气。将连二硫酸钠(0.656g, 3.76mmol, 2eq)和碳酸氢钠(0.79g, 9.40mmol, 5eq)添加至具有磁力搅拌器的清洁、干燥的圆底烧瓶中并且放置在惰性气氛中。然后将式(IV)的化合物,即三乙酰基烟酰胺核苷,三氟甲磺酸(CF_3SO_3^- , 也称为-OTf)盐(1g, 1.88mmol, 1eq)溶解在最小量的水(<10ml)中并且缓慢添加至反应容器。反应稳定后,将额外的水添加至反应直到所有的反应物(<10ml)已经溶解并且保持搅拌20分钟。用三个半部分(three half portions)的二氯甲烷(DCM)提取水溶液。收集DCM部分并且在减压下浓缩,产生三乙酰基-1,4-二氢烟酰胺核苷衍生物(三乙酰基-NRH),其具有残留量的原料(<5%)。水性层经受上述条件第二次,以增加产率,其平均是65%。乙酸乙酯也是代替DCM的卓越的可选萃取溶剂,产生75%的产率。

[0136] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz) δ 7.15 (s, 1H, H-5), 5.95 (d, 1H, $J=7.21\text{Hz}$, H-6), 5.25 (d, 1H, $J=2.84\text{Hz}$) & 5.17 (d, 1H, $J=1.80\text{Hz}$) (H-8&H-7), 4.96 (d, 1H, $J=7.09\text{Hz}$, H-4), 4.87 (ABX, 1H, $J_{aa}=8.18\text{Hz}$, $J_{ab}=3.60\text{Hz}$, H-9), 4.26 (d, 2H, $J=3.20\text{Hz}$, H-10&H-10'), 4.19 (m, 1H, $J=3.00\text{Hz}$, H-3), 3.13 (m, 2H, $J=1.18\text{Hz}$, H-2), 2.13 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H) (H-13, H-15, H-17). $^{13}\text{C-NMR}$ (MeOD, 125MHz) δ 172.80 (C-11), 170.40 (C-12, C-14, C-16), 137.90 (C-5), 125.20 (C-4), 105.12 (C-6), 95.24 (C-3), 83.49 (C-9), 71.18 (C-8), 70.26 (C-7), 61.55 (C-10), 22.16 (C-2), 21.52 (C-13, C-15, C-17). $\text{HMRS } m/z$: 383.1445; 计算质量: 383.1454。

[0137] 如下制备式(IV)的化合物,即三乙酰基烟酰胺核苷,三氟甲磺酸(-OTf)盐。使用HMDS(100ml)中的TMSCI(15.6ml, 122.85mmol, 1.5eq)在130°C以定量的产率,使烟酰胺(10g, 81.89mmol, 1eq)甲硅烷基化,以便经下述Vorbrüggen反应促进 β -选择性。核糖四乙酸酯(也称为四乙酸核苷)与所得甲硅烷基化的烟酰胺在存在5当量的TMSOTf的情况下反应。反应物在以25Hz的Retsch M400混磨机中在具有5mm直径钢滚珠轴承的1.5ml钢容器中振动0.5h。此时,形成的三乙酰基化的烟酰胺核苷(式(IV)的化合物)可被分离。认识到,三乙酰基烟酰胺核苷不限于由该提取方法产生,并且可例如使用常规Vorbrüggen反应产生, Vorbrüggen反应如例如在国际PCT专利公开号WO 2007/061798或在T. Yang, N. Y. K. Chan和A. A. Sauve, Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50, 6458-6461中描述的。

[0138] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz) δ 9.61 (s, 1H, 芳族), 9.30 (dt, 1H, $J=6.3, 1.4\text{Hz}$, 芳族), 9.10 (dt, 1H, $J=8.2, 1.4\text{Hz}$, 芳族), 8.37 (dd, 1H, $J=8.2, 6.3\text{Hz}$, 芳族), 6.60 (d, 1H, $J=3.9\text{Hz}$, H-1 (端基异构体)), 5.60 (dd, 1H, $J=5.6, 3.9\text{Hz}$, H-2), 5.46 (t, 1H, $J=5.6\text{Hz}$, H-3), 4.81-4.84 (m, 1H, H-4), 4.61 (ABX, 1H, $J_{a,a'}=13.1\text{Hz}$, $J_{a,b}=3.5\text{Hz}$, H-5), 4.51 (ABX, 1H, $J_{a,a'}=13.0\text{Hz}$, $J_{a,b}=2.8\text{Hz}$, H-5'), 2.20 (s, 3H, OAc), 2.17 (s, 3H, OAc), 2.16 (s, 3H, OAc)。

[0139] $^{13}\text{C-NMR}$ (MeOD, 125MHz) δ 172.1, 171.6, 171.2 (3x $\text{C}=\text{OCH}_3$), 164.9 ($\text{C}=\text{ONH}_2$), 147.0, 144.3, 142.3, 136.2, 129.6, (芳族), 121.6 (q, $J=320.2\text{Hz}$, CF_3), 99.4 (C-1 (端基异构体)), 84.4 (C-4), 77.6 (C-2), 70.7 (C-3), 63.5 (C-5), 20.7 (OAc), 20.3 (OAc), 20.2 (OAc)。

[0140] ^{19}F -NMR (MeOD, 376MHz) $-\delta$ -79.9 (三氟甲磺酸根抗衡离子)

[0141] 实施例1 (B): 制备还原的三乙酰基烟酸酯核苷, 即三乙酰基O-乙基-1,4-二氢烟酸核苷, 式 (III) 的化合物 (其 β -端基异构体形式显示在图4中)。

[0142] 还原: 式 (IV) 的化合物——即三乙酰基O-乙基烟酸核苷, 三氟甲磺酸 (-OTf) 盐 (2.30g, 4.2mmol, 1eq) ——溶解在20mL H_2O 中, 并且添加30mL H_2O 中的 NaHCO_3 (1.77g, 21.0mmol, 5eq) 和连二硫酸钠 (1.47g, 8.22mmol, 2eq) 溶液并搅拌2小时。然后用2x乙酸乙酯 (EtOAc , 40mL) 冲洗获得的黄色溶液, 有机层在 MgSO_4 上干燥、过滤和浓缩, 以产生900mg (39%产率) 的2,3,5-三乙酰基O-乙基-1,4-二氢烟酸核苷 (黄色油), 而不进一步纯化。基于 ^1H -NMR, 80%的纯度。

[0143] ^1H -NMR- δ 7.27 (1H, s, H-6), 6.05 (1H, dd, $J=8.2, 1.5\text{Hz}$, H-7), 5.26 (1H, dd, $J=5.8, 2.8\text{Hz}$, H-3), 5.23 (1H, dd, $J=6.9, 5.8\text{Hz}$, H-2), 5.08 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$, H-1), 4.91 (1H, dt, $J=8.3, 3.5\text{Hz}$, H-8), 4.24-4.30 (3H, m, H-4, H-5, H-5'), 4.11 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$, H-11), 3.04-3.06 (2H, m, H-9), 2.16 (3H, s, OAc), 2.12 (3H, s, OAc), 2.09 (3H, s, OAc), 1.25 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$, H-12)。

[0144] ^{13}C -NMR- δ 172.2, 171.5, 171.3, 169.8, ($3 \times \text{C}=\text{O}-\text{CH}_3$ and $\text{C}=\text{O}-\text{OEt}$), 139.9 (C-6), 126.3 (C-7), 106.4 (C-8), 101.5 (C-10), 94.2 (C-1), 80.4 (C-4), 72.3 (C-2), 72.1 (C-3), 64.8 (C-5), 61.0 (C-11), 23.4 (C-9), 20.7, 20.5, 20.3 ($3 \times \text{C}=\text{O}-\text{CH}_3$), 14.8 (C-12)。

[0145] 如下制备式 (IV) 的化合物, 即三乙酰基O-乙基烟酸核苷, 三氟甲磺酸 (-OTf) 盐。使用上面实施例1 (A) 中描述的一般球磨研磨Vorbrüggen程序, 将核糖四乙酸酯 (也称为四乙酸核苷) 与烟酸乙酯 (Sigma Aldrich) 反应。反应物, 即1eq的四乙酸酯核苷、1eq的 TMSOTf 、1eq的烟酸乙酯, 在以25Hz的Retsch MM400混磨机中在具有1.5cm直径钢滚珠轴承的1.5mL钢容器中反应30分钟。粗反应混合物 (包含一些未反应的烟酸乙酯和起始糖, <10%) 用于还原步骤 (上述), 而不进一步纯化。将认识到, 三乙酰基O-乙基烟酸核苷, 三氟甲磺酸 (-OTf) 盐不限于通过该提取方法产生, 并且可使用例如在国际PCT专利公开号W02007/061798或T.Yang, N.Y.K.Chan和A.A.Sauve, Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50, 6458-6461中描述的常规的Vorbrüggen反应产生。

[0146] ^1H -NMR (D_2O , 400MHz) $-\delta$ 9.45 (s, 1H, 芳族), 9.14 (d, 1H, $J=6.1\text{Hz}$, 芳族), 9.02 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$, 芳族), 8.18 (t, 1H, $J=6.7\text{Hz}$, 芳族), 6.51 (d, 1H, $J=4.1\text{Hz}$, H-1 (端基异构体)), 5.47 (t, 1H, $J=4.4\text{Hz}$, H-2), 5.36 (t, 1H, $J=4.7\text{Hz}$, H-3), 4.81-4.84 (m, 1H, H-4), 4.45-4.48 (m, 2H, H-5), 4.36 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$, $\text{C}=\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.04 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 1.98 (s, 3H, OAc), 1.25 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$, $\text{C}=\text{OCH}_2\text{CH}_3$)。

[0147] ^{19}F -NMR (D_2O , 376MHz) $-\delta$ -79.0 (三氟甲磺酸根抗衡离子)

[0148] 实施例1 (C): 制备还原的三苯甲酰基烟酰胺核苷, 即三苯甲酰基-1,4-二氢烟酰胺核苷, 式 (III) 的化合物 (其 β -端基异构体形式显示在图4中)。

[0149] 还原 (未优化的): 将式 (IV) 的化合物——即三苯甲酰基烟酰胺核苷, 三氟甲磺酸 (-OTf) 盐——溶解在最少的甲醇中并且转移至圆底烧瓶, 将10mL的 H_2O 添加至溶液并且经旋转蒸发去除大部分甲醇。原料离开溶液并且添加20mL的二乙醚 (Et_2O), 直到固体溶解至双相系统。添加10mL H_2O 中的 NaHCO_3 (420mg, 5mmol, 5eq) 和连二硫酸钠 (348mg, 2mmol, 2eq) 的溶液并且搅拌2小时。分离层并且醚层在 MgSO_4 上干燥并且浓缩, 以提供428mg (76%产率)

的三苯甲酰基-1,4-二氢烟酰胺核苷(黄色固体),而不进一步纯化。基于¹H-NMR是80%的纯度。通过Biotage纯化获得纯的材料。

[0150] ¹H-NMR- δ 8.01-8.04 (2H,m,OBz), 7.81-7.86 (4H,m,OBz), 7.25-7.55 (9H,m,OBz), 7.13 (1H,s,H-6), 6.01 (1H,dd,J=8.2,1.5Hz,H-7), 5.68 (1H,dd,J=6.2,3.5Hz,H-3), 5.57 (1H,dd,J=6.7,6.2Hz,H-2), 5.29 (1H,d,J=6.7Hz,H-1), 4.61-4.68 (2H,m,H-8,H-5), 4.50-4.55 (2H,m,H-4,H-5'), 3.93-3.94 (2H,m,H-9)。

[0151] ¹³C-NMR- δ 172.7, 167.6, 166.7, 166.6 (3x $\underline{\text{C}}=\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$, $\underline{\text{C}}=\text{O}-\text{NH}_2$), 138.1 (C-6), 134.9, 134.8, 134.6, 130.9, 130.8, 130.7, 130.3, 130.0, 129.8, 129.7 (3x OBz), 125.7 (C-7), 105.9 (C-8), 94.9 (C-1), 80.3 (C-4), 72.9 (C-2), 72.7 (C-3), 654 (C-5), 23.6 (C-9)。

[0152] 如下制备式(IV)的化合物,即三苯甲酰基烟酰胺核苷,三氟甲磺酸(-OTf)盐。使用上面实施例1(A)中描述的一般的球磨研磨Vorbrüggen程序,核糖四乙酸酯(也称为四乙酸酯核苷)与TMS-烟酰胺(三甲基甲硅烷基N-三甲基甲硅烷基吡啶-3-甲亚氨酸酯,可获得自Sigma-Aldrich)反应。反应物,即1eq的1-乙酰基-三苯甲酸酯核苷、1eq的TMSOTf和1eq的TMS-烟酰胺在以25Hz的Retsch MM400混磨机中在具有1.5cm直径钢滚珠轴承的1.5ml钢容器中反应30分钟。需要1eq的DCE(二氯乙烯)并且粗反应混合物(包含一些未反应的烟酰胺和起始苯甲酸酯糖,<10%)用于还原步骤(上述),而不进一步纯化。将认识到,三苯甲酰基烟酰胺核苷,三氟甲磺酸(-OTf)盐不限于通过该提取方法产生,并且可例如使用如在例如国际PCT专利公开号W0 2007/061798或T.Yang,N.Y.K.Chan和A.A.Sauve,Journal of Medicinal Chemistry,2007,50,6458-6461中描述的常规Vorbrüggen反应产生。

[0153] ¹H-NMR(MeOD,400MHz)- δ 9.59(s,1H,芳族), 9.31(d,1H,J=6.4Hz,芳族), 8.94(d,1H,J=8.1Hz,芳族), 8.15(dd,1H,J=8.1,6.4Hz,芳族), 7.90-7.94(m,6H,OBz), 7.50-7.54(m,3H,OBz), 7.31-7.38(m,6H,OBz), 6.79(d,1H,J=3.9Hz,H-1(端基异构体)), 5.97(dd,1H,J=5.6,3.9Hz,H-2), 5.87(t,1H,J=5.6Hz,H-3), 5.13-5.16(m,1H,H-4), 4.83-4.91(m,2H,H-5)。

[0154] ¹⁹F-NMR(MeOD,376MHz)- δ -79.1(三氟甲磺酸根抗衡离子)

[0155] 实施例2

[0156] 如下制备式(II)的化合物,即NRH(还原的烟酰胺核苷,也称为1-(β -D-呋喃核糖基)-1,4-二氢烟酰胺(其 β -端基异构体形式显示在图4中)。在下述实施例中描述的反应媒介的pH是约6-8的范围。

[0157] 使用机械化学(MeOH,NaOH)方法,使上面实施例1(A)制备的还原的三乙酰基烟酰胺核苷,即三乙酰基-1,4-二氢烟酰胺核苷,式(III)的化合物,脱保护,以定量地去除NRH提供的乙酰基部分。100mg的(III)溶解在包含0.05g NaOH的0.5mL MeOH中。化合物在以25Hz的Retsch MM400混磨机中在具有1.5cm直径钢滚珠轴承的1.5ml钢容器中反应30分钟。

[0158] ¹H-NMR(MeOD,400MHz)- δ 7.18(s,1H,H-5), 6.14(d,1H,J=8.28Hz,H-6), 4.85(m,1H,H-3), 4.76(d,1H,J=5.77Hz,H-4), 4.04(m,2H,H-7&H-8), 3.93(m,1H,J=2.76,H-9), 3.72(ABX,1H,J_{aa}=12.55Hz,J_{ab}=3.51Hz,H-10), 3.65(ABX,1H,J_{aa}=12.55Hz,J_{ab}=4.02Hz,H-10'), 3.10(q,2H,J=1.51Hz,H-2)。 ¹³C-NMR(MeOD,125MHz)- δ 172.88(C-11), 137.83(C-5), 125.29(C-4), 105.19(C-6), 95.00(C-3), 83.54(C-9), 71.10(C-8), 70.20(C-7), 61.61(C-10), 22.09(C-2); HRMS m/z: 257.1130; 计算的质量: 257.1137。

[0159] 将认识到,如上所述的脱保护步骤可用于脱保护式(III)的任何其他化合物,包括但不限于,实施例1(B)中制备的还原的三乙酰基烟酸酯核苷,即2,3,5-三乙酰基O-乙基-1,4-二氢烟酸核苷,和实施例1(C)中制备的还原的三苯甲酰基烟酰胺核苷,即三苯甲酰基-1,4-二氢烟酰胺核苷。脱保护步骤也可被改进以适应具体的要求。

[0160] 实施例3

[0161] 根据本发明如下制备式(I)的化合物。在下述实施例中描述的反应媒介的pH是约6-8的范围。

[0162] 实施例3(A):制备烟酰胺核苷,氯化物盐(其 β -端基异构体形式显示在图5中)。

[0163] 将式(II)的化合物,即NRH(还原的烟酰胺核苷,显示在图2中;50mg,0.20mmol,1eq),溶解在5mL H₂O中,并且然后添加一份1eq(即0.20mmol)氯化铵。然后,添加活性炭(~10mg,即0.80mmol)并且在RT下搅拌混合物~1小时,并且然后过滤和冷冻干燥,以定量地产生烟酰胺核苷的氯化物盐,即100%转化和纯的产物。

[0164] ¹H-NMR(D₂O,400MHz)- δ 9.46(s,1H,芳族),9.12(dt,1H,J=6.3,1.4Hz,芳族),8.83(dt,1H,J=8.2,1.4Hz,芳族),8.13(dd,1H,J=8.2,6.3Hz,芳族),6.13(d,1H,J=4.3Hz,H-1(端基异构体)),4.37(t,1H,J=4.7Hz,H-2),4.31-4.34(m,1H,H-4),4.21(t,1H,J=4.7Hz,H-3),3.90(ABX,1H,J_{a,a'}=13.0Hz,J_{a,b}=3.5Hz,H-5),3.75(ABX,1H,J_{a,a'}=13.0Hz,J_{a',b}=2.8Hz,H-5')。

[0165] 将认识到,NRH可以是实施例2中获得的,或可商业上从例如Diverchim,100,rue Louis Blanc,60765Montataire Cede,法国获得-(CAS登录号:19132-12-8),作为纯的产品或作为端基异构体的混合物。

[0166] 实施例3(B):制备烟酰胺核苷,乙酸盐(其 β -端基异构体形式显示在图5中)。

[0167] 进行实施例3(A)中描述的方法,除了添加1eq(即0.20mmol)的乙酸铵。定量获得烟酰胺核苷的乙酸盐。

[0168] ¹H-NMR(D₂O,400MHz)- δ 9.46(s,1H,芳族),9.12(d,1H,J=6.3Hz,芳族),8.83(d,1H,J=8.2Hz,芳族),8.12(m,1H,芳族),6.09(d,1H,J=4.4Hz,H-1(端基异构体)),4.36(t,1H,J=4.7Hz,H-2),4.32-4.35(m,1H,H-4),4.2(t,1H,J=4.7Hz,H-3),3.91(ABX,1H,J_{a,a'}=13.1Hz,J_{a,b}=2.8Hz,H-5),3.75(ABX,1H,J_{a,a'}=13.0Hz,J_{a',b}=3.5Hz,H-5'),1.79(s,3H,0Ac)。

[0169] 实施例3(C):制备烟酰胺核苷,甲酸盐(其 β -端基异构体形式显示在图5中)。

[0170] 进行实施例3(A)中描述的方法,除了添加1eq(即0.20mmol)的甲酸铵(甲酸盐)。定量获得烟酰胺核苷的甲酸盐。

[0171] ¹H-NMR(D₂O,400MHz)- δ 9.46(s,1H,芳族),9.12(d,1H,J=6.3Hz,芳族),8.83(d,1H,J=8.2Hz,芳族),8.29(s,1H,甲酸盐),8.12(m,1H,芳族),6.09(d,1H,J=4.4Hz,H-1(端基异构体)),4.36(t,1H,J=4.7Hz,H-2),4.31-4.34(m,1H,H-4),4.21(t,1H,J=4.7Hz,H-3),3.91(ABX,1H,J_{a,a'}=13.1Hz,J_{a,b}=3.5Hz,H-5),3.79(ABX,1H,J_{a,a'}=13.0Hz,J_{a',b}=2.8Hz,H-5')。

[0172] 实施例3(D):制备烟酰胺核苷,三氟乙酸盐(其 β -端基异构体形式显示在图5中)。

[0173] 进行实施例3(A)中描述的方法,除了添加1eq(即0.20mmol)的三氟乙酸铵。定量获得烟酰胺核苷的三氟乙酸盐。

[0174] $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400MHz) $-\delta$ 9.46 (s, 1H, 芳族), 9.12 (d, 1H, $J=6.3\text{Hz}$, 芳族), 8.83 (d, 1H, $J=8.2$, 芳族), 8.13 (dd, 1H, $J=8.2, 6.3\text{Hz}$, 芳族), 6.13 (d, 1H, $J=4.3\text{Hz}$, H-1 (端基异构体)), 4.35 (t, 1H, $J=4.7\text{Hz}$, H-2), 4.31-4.34 (m, 1H, H-4), 4.20 (t, 1H, $J=4.7\text{Hz}$, H-3), 3.89 (ABX, 1H, $J_{a,a'}=13.0\text{Hz}$, $J_{a,b}=3.6\text{Hz}$, H-5), 3.74 (ABX, 1H, $J_{a,a'}=13.0\text{Hz}$, $J_{a',b}=2.9\text{Hz}$, H-5). $^{19}\text{F-NMR}$ (D_2O , 376MHz) $-\delta$ 75.7 (CF_3COO^-).

[0175] 实施例3 (E): 制备烟酰胺核苷, 氯化物盐 (其 β -端基异构体形式显示在图5中)。

[0176] 如下进行实施例3 (A) 中描述的方法的备选方法。将NRH (还原的烟酰胺核苷, 显示在图4中; 50mg, 0.20mmol, 1eq) 溶解在5ml $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ (1:1) 中并且然后添加一份1eq. (即0.20mmol) 的氯化铵。当进行1小时之后, 不再发生氧化并且充分回收原料。将回收的NRH和氯化铵再悬浮在具有添加的活性炭 ($\sim 10\text{mg}$, 即0.8mmol) 的相同的溶剂系统中, 并且在RT下搅拌1小时。随后过滤和冷冻干燥以定量的产率产生烟酰胺核苷的氯化物盐。因此得出结论, 含碳的催化剂, 例如活性炭, 对于该方法是重要的。

[0177] $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400MHz) $-\delta$ 9.46 (s, 1H, 芳族), 9.12 (dt, 1H, $J=6.3, 1.4\text{Hz}$, 芳族), 8.83 (dt, 1H, $J=8.2, 1.4\text{Hz}$, 芳族), 8.13 (dd, 1H, $J=8.2, 6.3\text{Hz}$, 芳族), 6.13 (d, 1H, $J=4.3\text{Hz}$, H-1 (端基异构体)), 4.37 (t, 1H, $J=4.7\text{Hz}$, H-2), 4.31-4.34 (m, 1H, H-4), 4.21 (t, 1H, $J=4.7\text{Hz}$, H-3), 3.90 (ABX, 1H, $J_{a,a'}=13.0\text{Hz}$, $J_{a,b}=3.5\text{Hz}$, H-5), 3.75 (ABX, 1H, $J_{a,a'}=13.0\text{Hz}$, $J_{a',b}=2.8\text{Hz}$, H-5').

[0178] 实施例3 (F): 制备烟酰胺核苷, 氯化物盐 (其 β -端基异构体形式显示在图5中)。

[0179] 进行实施例3 (E) 中描述的方法, 除了将NRH (还原的烟酰胺核苷, 显示在图4中; 50mg, 0.20mmol, 1eq) 溶解在5ml $\text{H}_2\text{O}:\text{THF}$ (1:1), 而不是 $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ (1:1) 中, 并且然后添加一份1eq (即0.20mmol) 氯化铵。当反应1小时之后, 不在发生氧化并且充分回收原料。将回收的NRH和氯化铵再悬浮在具有添加的活性炭 ($\sim 10\text{mg}$, 即0.8mmol) 的相同的溶剂系统中, 并且在RT下搅拌1小时。随后过滤和冷冻干燥, 以定量的产率产生烟酰胺核苷的氯化物盐。因此得出结论, 含碳的催化剂, 例如活性炭, 对于该方法是重要的。

[0180] $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400MHz) $-\delta$ 9.46 (s, 1H, 芳族), 9.12 (dt, 1H, $J=6.3, 1.4\text{Hz}$, 芳族), 8.83 (dt, 1H, $J=8.2, 1.4\text{Hz}$, 芳族), 8.13 (dd, 1H, $J=8.2, 6.3\text{Hz}$, 芳族), 6.13 (d, 1H, $J=4.3\text{Hz}$, H-1 (端基异构体)), 4.37 (t, 1H, $J=4.7\text{Hz}$, H-2), 4.31-4.34 (m, 1H, H-4), 4.21 (t, 1H, $J=4.7\text{Hz}$, H-3), 3.90 (ABX, 1H, $J_{a,a'}=13.0\text{Hz}$, $J_{a,b}=3.5\text{Hz}$, H-5), 3.75 (ABX, 1H, $J_{a,a'}=13.0\text{Hz}$, $J_{a',b}=2.8\text{Hz}$, H-5').

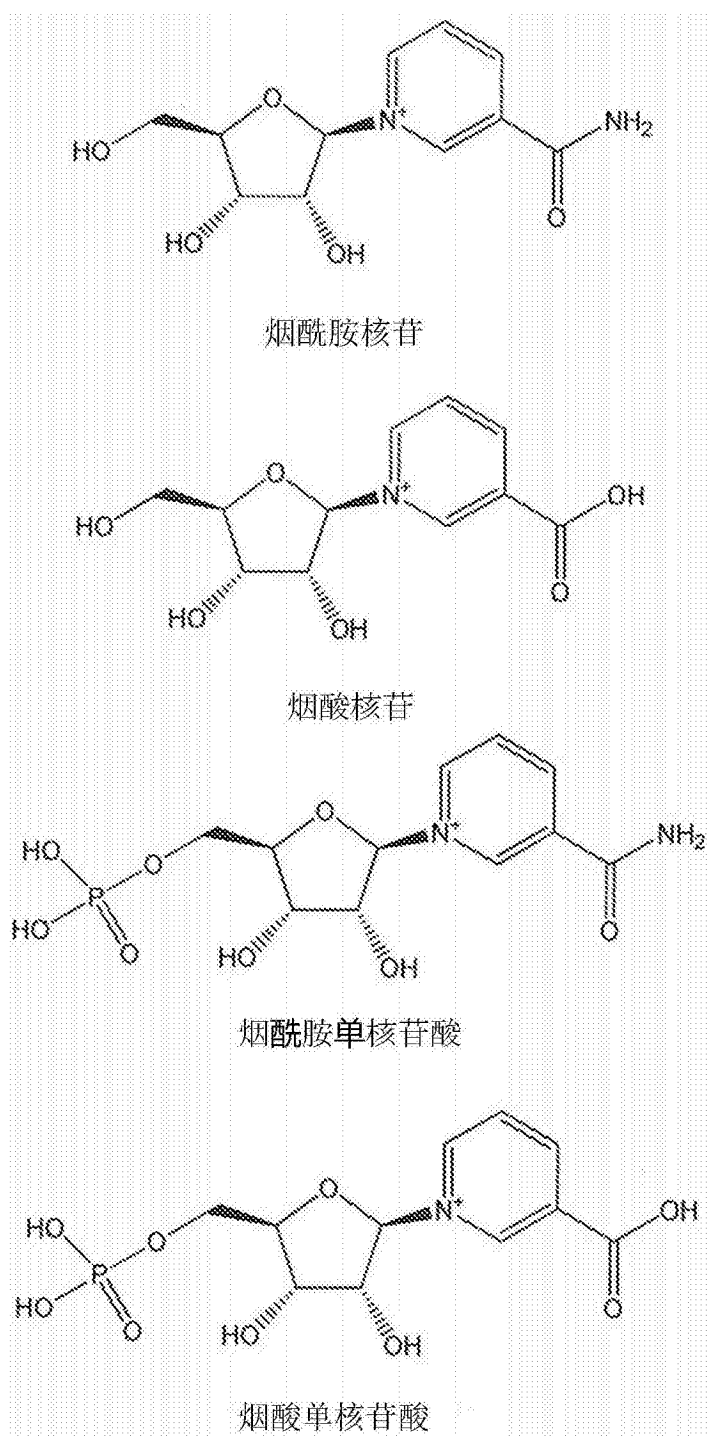


图1

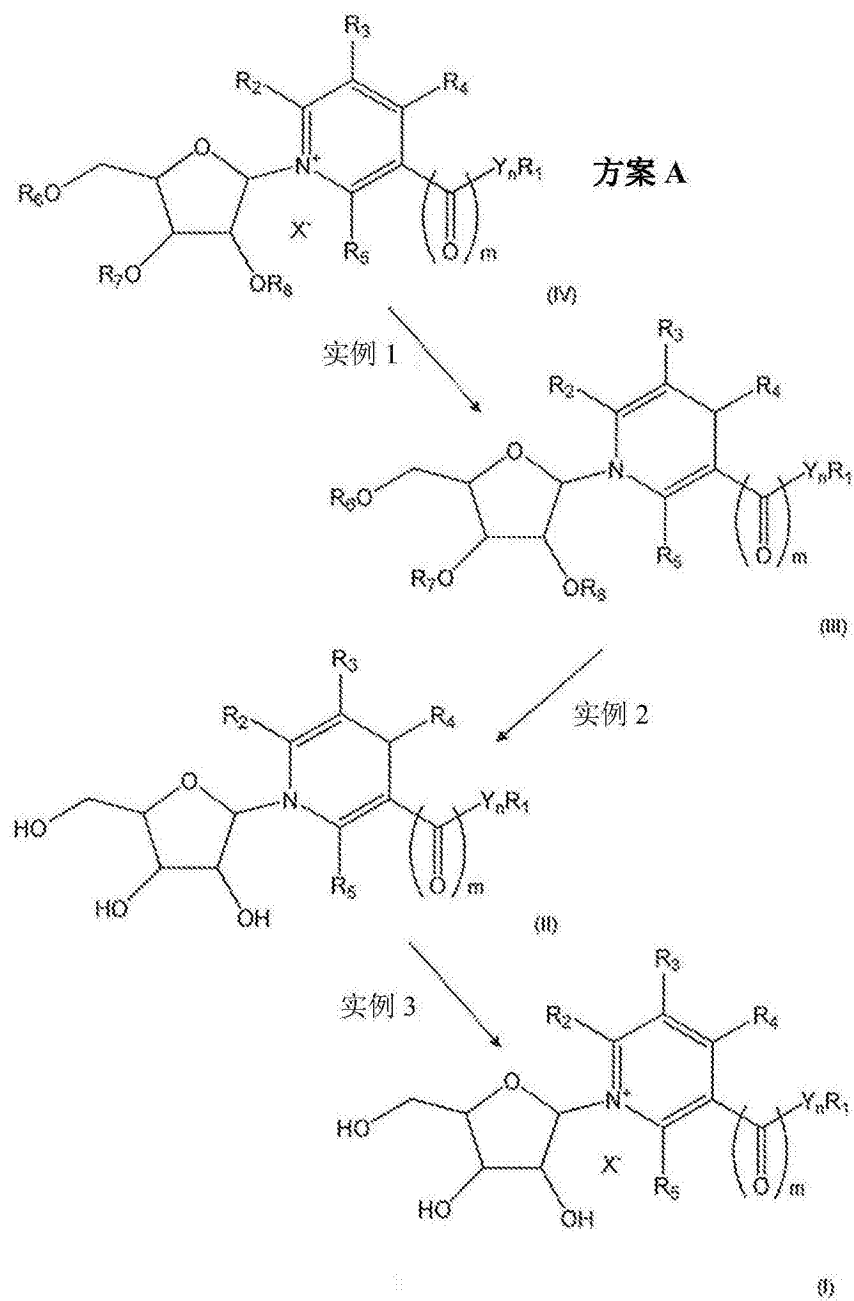


图2

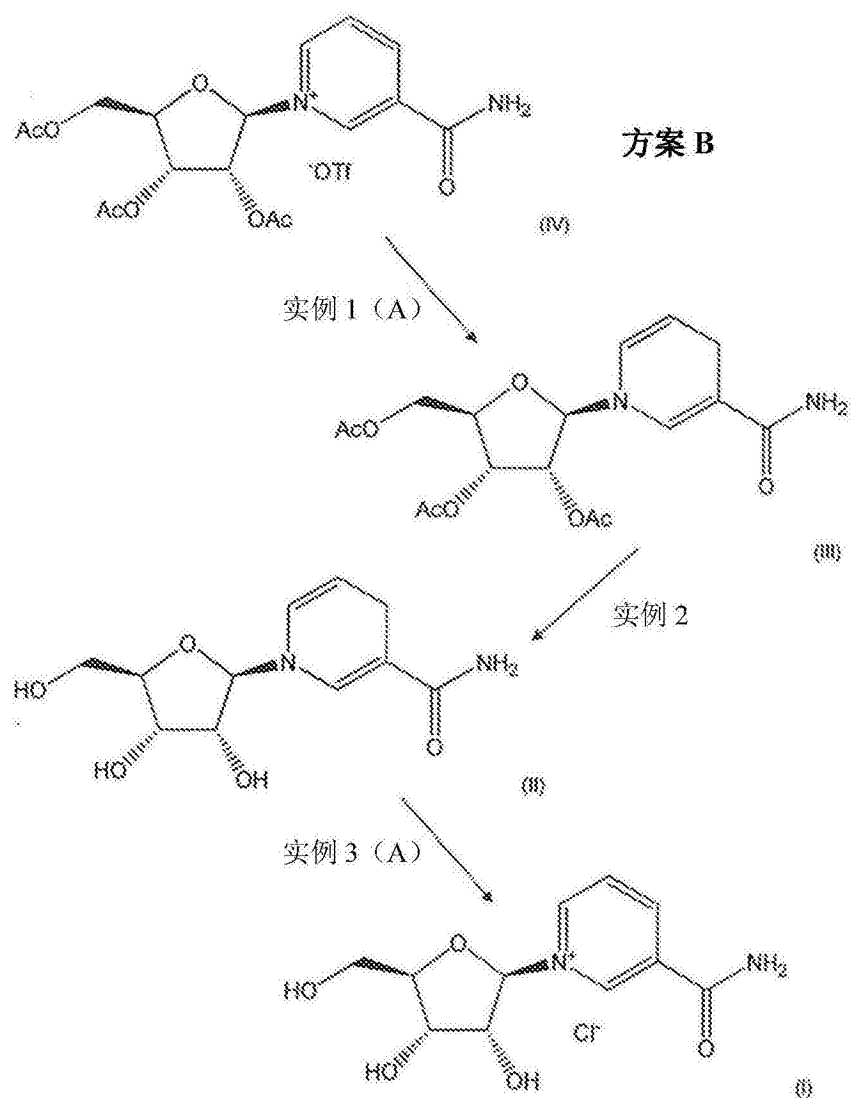
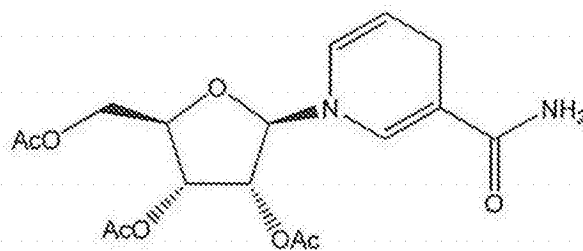
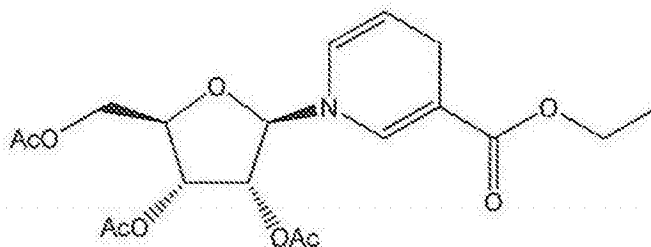


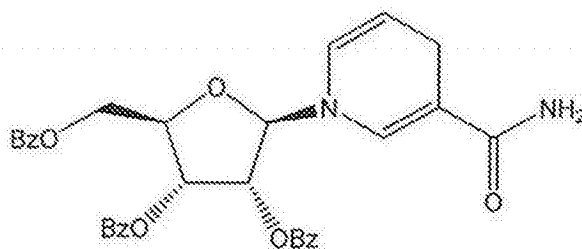
图3



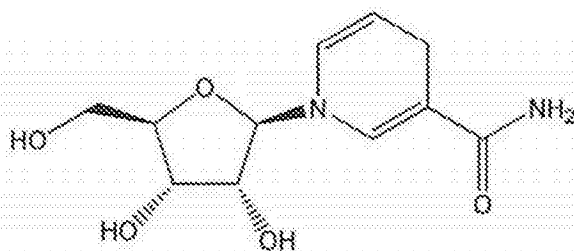
三乙酰基-1,4-二氢烟酰胺核苷



三乙酰基 O-乙基-1,4-二氢烟酸核苷

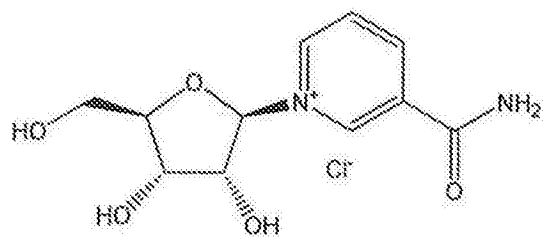


三苯甲酰基-1,4-二氢烟酰胺核苷

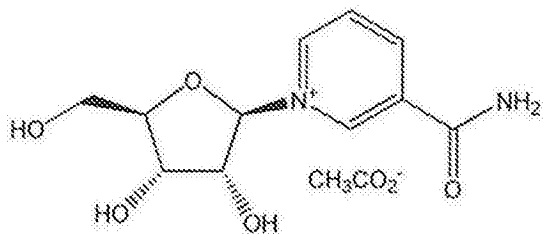


还原的烟酰胺核苷 (1-(β-D-呋喃核糖基)-1,4-二氢烟酰胺)

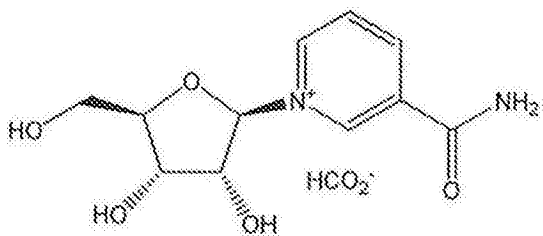
图4



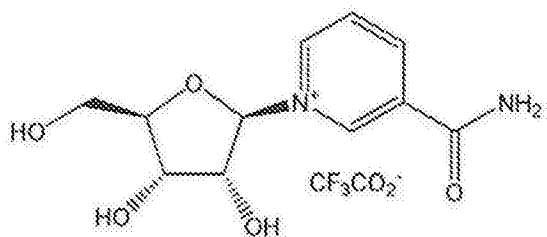
烟酰胺核苷，氯化物盐



烟酰胺核苷，乙酸盐



烟酰胺核苷，甲酸盐



烟酰胺核苷，三氟乙酸盐

图5