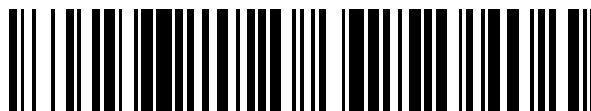


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 654**

51 Int. Cl.:

C07H 19/048 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2014 PCT/EP2014/065971**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015 WO15014722**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2014 E 14744082 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 3027635**

54 Título: **Métodos para preparar ribósido de nicotinamida y derivados del mismo**

30 Prioridad:

29.07.2013 GB 201313465

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.02.2018

73 Titular/es:

**THE QUEEN'S UNIVERSITY OF BELFAST
(100.0%)
University Road
Belfast, Antrim BT7 1NN, GB**

72 Inventor/es:

**MIGAUD, MARIE;
REDPATH, PHILIP;
CROSSEY, KERRI y
DOHERTY, MARK**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 652 654 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos para preparar ribósido de nicotinamida y derivados del mismo

Campo de la invención

La invención se refiere a métodos para preparar ribósido de nicotinamida y derivados del mismo.

5 Antecedentes de la invención

El ribósido de nicotinamida y los derivados del mismo, incluyendo ribósido de nicotinato, mononucleótido de nicotinamida y mononucleótido de nicotinato, son metabolitos del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD⁺). Las formas anómeras β de ribósido de nicotinamida, ribósido de nicotinato, mononucleótido de nicotinamida y mononucleótido de nicotinato se muestran, sin iones conjugados, en la Figura 1. Como un precursor de NAD⁺, se ha mostrado que el ribósido de nicotinamida en ratones potencia el metabolismo oxidativo y protege contra la obesidad inducida por una dieta con alto contenido de grasas, lo que ha dado como resultado un interés significativo en el ribósido de nicotinamida y sus derivados. Puesto que el ribósido de nicotinamida es un compuesto natural, el ribósido de nicotinamida y sus derivados tienen un gran potencial como complementos nutricionales naturales, que pueden proporcionar beneficios a la salud sin provocar efectos secundarios. Una limitación en la explotación comercial del ribósido de nicotinamida y derivados del mismo, como complementos nutricionales, o de otro modo, es que los protocolos sintéticos conocidos para preparar el ribósido de nicotinamida y derivados del mismo tienen desventajas, haciéndolos inadecuados para el aumento a escala para uso comercial o industrial.

El documento WO 2007/061798 describe un método para la preparación de ribósido de nicotinamida y derivados del mismo. Sin embargo, el método divulgado tiene un número de desventajas. Por ejemplo, se usa trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf) como el catalizador en el método divulgado, y da como resultado que los compuestos preparados estén inevitablemente en la forma de sus sales de triflato (OTf). La forma de sal de triflato del ribósido de nicotinamida, o derivados del mismo, no es adecuada para el uso como un complemento nutricional, debido a su toxicidad asociada. Así, los compuestos producidos mediante el método divulgado no son adecuados para el uso según se preparan, y requieren una etapa adicional para intercambiar el ion triflato por un anión que sea farmacéuticamente aceptable y por lo tanto adecuado para la comercialización, utilizando, por ejemplo, cromatografía de líquidos en fase inversa según se divulga. Adicionalmente, el ribósido de nicotinamida es químicamente lábil, en particular bajo las condiciones cromatográficas usadas en el método divulgado. Por lo tanto, se propone que las condiciones cromatográficas usadas puedan dar como resultado lotes de pureza menor que la óptima y, dentro de las partidas, gran variabilidad en lo relativo a los productos secundarios producidos. Otra desventaja es que es necesario un control cuidadoso de la temperatura de la reacción para minimizar la descomposición en las fases finales de la síntesis de ribósido de nicotinamida, y sin embargo el método divulgado es exotérmico y por lo tanto tiende a fluctuación térmica microambiental, especialmente en el caso de un entorno de producción a gran escala.

Tanimori *et al.* (S. Tanimori, T. Ohta y M. Kirihata, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2002, 12, 1135-1137) y Franchetti *et al.* (P. Franchetti, M. Pasqualini, R. Petrelli, M. Ricciutielli, P. Vita y L. Cappellacci, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2004, 14, 4655-4658) también describen métodos para la preparación de ribósido de nicotinamida. Sin embargo, estos métodos también tienen la desventaja de dar como resultado inevitablemente la preparación de la sal de triflato en virtud de uso de TMSOTf como catalizador.

En resumen, los métodos divulgados tienen desventajas que presentan obstáculos para el aumento a escala del método para el uso comercial o industrial y que, por lo tanto, limitan mucho las oportunidades comerciales para los métodos y los compuestos resultantes.

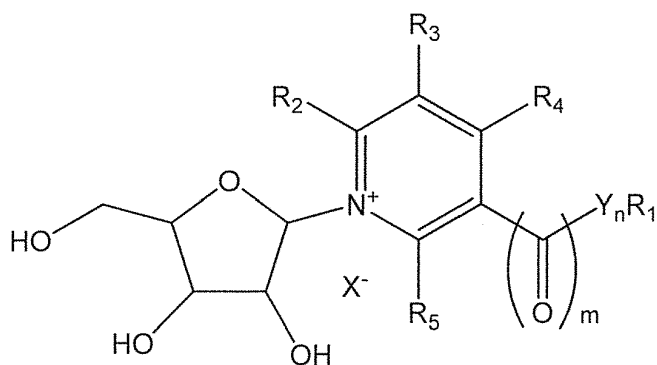
Por lo tanto, un objetivo de la invención es evitar o mitigar las desventajas de la técnica anterior.

También es un objetivo de la invención proporcionar un método nuevo, útil y eficaz para la preparación de ribósido de nicotinamida y derivados del mismo.

También es un objetivo de la invención proporcionar un método para la preparación de ribósido de nicotinamida y derivados del mismo, en donde el método se pueda usar para introducir un ion conjugado de elección en los compuestos preparados, produciendo de ese modo compuestos adecuados para el uso como complementos nutricionales o de otro modo.

Compendio de la invención

50 Según la presente invención, se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

n es 0 o 1;

m es 0 o 1;

5 Y es O o S;

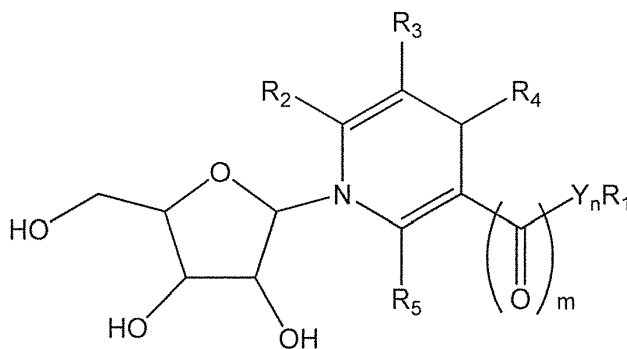
R₁ se selecciona de H, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, amino primario o secundario sustituido o no sustituido y azido sustituido o no sustituido;

10 R₂- R₅, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido;

y

X⁻ es un anión, seleccionado de un ácido carboxílico sustituido o no sustituido, un haluro, un sulfonato sustituido o no sustituido, un fosfato sustituido o no sustituido, un sulfato sustituido o no sustituido, un carbonato sustituido o no sustituido y un carbamato sustituido o no sustituido;

15 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

en la que n, m, Y y R₁ - R₅ son como se definen anteriormente;

con un compuesto de la fórmula Z⁺X⁻,

en la que X⁻ es como se define anteriormente, y

20 en la que Z⁺ es un catión que contiene N;

en presencia de una solución acuosa y un catalizador que contiene carbono;

para formar el compuesto de fórmula (I).

Opcionalmente, Z⁺ se selecciona de un amonio sustituido o no sustituido, un piridinio sustituido o no sustituido, un

pirrolidinio sustituido o no sustituido, un imidazolio sustituido o no sustituido y un triazolío sustituido o no sustituido.

Opcionalmente, Z^+ es un amonio sustituido o no sustituido de la fórmula $N^+HR^I R^II R^III$, en la que R^I , R^II y R^III , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo sustituido o no sustituido, alquenoilo sustituido o no sustituido, alquinoilo sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido.

5 Opcionalmente, Z^+ es un amonio no sustituido de la fórmula NH_4^+ .

Opcionalmente, X^- es un anión de un ácido carboxílico sustituido o no sustituido seleccionado de un anión de un ácido monocarboxílico sustituido o no sustituido y un anión de un ácido dicarboxílico sustituido o no sustituido.

10 Opcionalmente, X^- es un anión de un ácido monocarboxílico sustituido, más opcionalmente un anión de un ácido propanoico sustituido o un anión de un ácido acético sustituido. Opcionalmente, X^- es un anión de ácido propanoico sustituido, más opcionalmente un anión de un ácido hidroxipropanoico, aún más opcionalmente un anión de ácido 2-hidroxipropanoico, esto es ácido láctico, siendo el lactato el anión del ácido láctico. Opcionalmente, X^- es un anión de un ácido acético sustituido, siendo un acetato sustituido, más opcionalmente un trihaloacetato seleccionado de tricloroacetato, tribromoacetato y trifluoroacetato. Aún más opcionalmente, el trihaloacetato es trifluoroacetato.

15 Opcionalmente, X^- es un anión de un ácido monocarboxílico no sustituido seleccionado de ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico, siendo formiato, acetato, propionato y butirato, respectivamente.

Opcionalmente, X^- es un anión de un ácido aminomonocarboxílico sustituido o no sustituido o un anión de un ácido aminodicarboxílico sustituido o no sustituido. Más opcionalmente, X^- es un anión de un ácido aminodicarboxílico, opcionalmente seleccionado de ácido glutámico y ácido aspártico, siendo glutamato y aspartato, respectivamente.

Opcionalmente, X^- es un anión de ácido ascórbico, siendo ascorbato.

20 Opcionalmente, X^- es un haluro seleccionado de cloruro, bromuro, fluoruro y yoduro, más opcionalmente cloruro o bromuro.

Opcionalmente, X^- es un sulfonato sustituido o no sustituido. Más opcionalmente, X^- es un trihalometanosulfonato seleccionado de trifluorometanosulfonato, tribromometanosulfonato y triclorometanosulfonato. Aún más opcionalmente, el trihalometanosulfonato es trifluorometanosulfonato.

25 Opcionalmente, X^- es un carbonato sustituido o no sustituido, más opcionalmente hidrogenocarbonato.

Opcionalmente, X^- se selecciona de cloruro, acetato, formiato, trifluoroacetato, ascorbato, aspartato, glutamato y lactato. Más opcionalmente, X^- se selecciona de cloruro, acetato, formiato y trifluoroacetato.

30 Opcionalmente, el compuesto de la fórmula Z^+X^- se selecciona de cloruro amónico, acetato amónico, formiato amónico, trifluoroacetato amónico, ascorbato amónico, aspartato amónico, glutamato amónico y lactato amónico. Más opcionalmente, el compuesto de la fórmula Z^+X^- se selecciona de cloruro amónico, acetato amónico, formiato amónico y trifluoroacetato amónico.

35 Opcionalmente, el compuesto de fórmula (II) y el catalizador que contiene carbono están presentes en una relación molar respectiva de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, opcionalmente de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, más opcionalmente de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, aún más opcionalmente aproximadamente 1:1 o 1:2 o 1:3 o 1:4.

Catalizadores que contienen carbono adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbón vegetal activado o grafito.

40 Según se usa en la presente memoria, el término "carbón vegetal activado" está destinado a significar un material que contiene carbono procesado para ser altamente poroso incrementando de ese modo la superficie específica del material. El término "carbón vegetal activado" está destinado a ser sinónimo con el término "carbono activado". El carbón vegetal activado puede estar en la forma de polvos y/o fibras y/o gránulos y/o pellas. Opcionalmente, el carbón vegetal activado puede actuar como un soporte para un metal. Metales adecuados incluyen, pero no se limitan a, metales de transición. Metales de transición adecuados incluyen, pero no se limitan a, los metales del grupo del platino, opcionalmente seleccionados de rutenio, rodio, paladio, osmio, iridio y platino, o una combinación de los mismos.

45 Opcionalmente, la solución acuosa consiste esencialmente en agua.

Opcionalmente, la solución acuosa comprende, además de agua, un disolvente orgánico.

Disolventes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, éteres sustituidos o no sustituidos, ésteres sustituidos o no sustituidos, cetonas sustituidas o no sustituidas, hidrocarburos alifáticos o aromáticos sustituidos o no sustituidos y combinaciones de los mismos.

50 Opcionalmente, el disolvente orgánico, cuando está presente, comprende un éter seleccionado de éter dietílico,

metil-*terc*-butil-éter, etil-*terc*-butil-éter, di-*terc*-butil-éter, éter diisopropílico, dimetoximetano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y tetrahidropirano, o una combinación de los mismos. Opcionalmente, el disolvente orgánico, cuando está presente, comprende un éster seleccionado de acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de *n*-propilo, acetato de isobutilo y acetato de *n*-butilo, o una combinación de los mismos.

- 5 Opcionalmente, el disolvente orgánico, cuando está presente, comprende una cetona seleccionada de metil-isobutil-cetona y metil-isopropil-cetona, o una combinación de las mismas.

Opcionalmente, el disolvente orgánico, cuando está presente, comprende un disolvente hidrocarbonado alifático no sustituido seleccionado de pentano, hexano, ciclohexano y heptano, o una combinación de los mismos.

- 10 Opcionalmente, el disolvente orgánico, cuando está presente, comprende un disolvente hidrocarbonado alifático sustituido, opcionalmente un disolvente hidrocarbonado alifático halogenado, más opcionalmente un disolvente hidrocarbonado alifático clorado seleccionado de diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-cloroetano, 1,1,1-tricloroetano y tricloroetileno, o una combinación de los mismos.

Opcionalmente, el disolvente orgánico, cuando está presente, comprende un disolvente hidrocarbonado aromático seleccionado de benceno, tolueno, etilbenceno y xileno, o una combinación de los mismos.

- 15 Opcionalmente, la solución acuosa comprende agua y disolvente orgánico en una relación respectiva en volumen de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1, opcionalmente de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1, más opcionalmente de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1, aún más opcionalmente aproximadamente 1:1.

- 20 Opcionalmente, la reacción se lleva a cabo en un intervalo de pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, opcionalmente de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5.

- 25 Opcionalmente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 40°C, opcionalmente de aproximadamente 15°C a aproximadamente 35°C, más opcionalmente de aproximadamente 15°C a aproximadamente 30°C, aún más opcionalmente de aproximadamente 15°C a aproximadamente 20°C, incluso más opcionalmente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C, incluso más opcionalmente a una temperatura de aproximadamente 20°C o 21°C o 22°C o 23°C o 24°C o 25°C.

- 30 Opcionalmente, la reacción se lleva a cabo durante un período de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 180 minutos, opcionalmente de aproximadamente 2 minutos a aproximadamente 120 minutos, más opcionalmente de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 120 minutos, aún más opcionalmente de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 120 minutos, incluso más opcionalmente de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 120 minutos, incluso más opcionalmente de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 120 minutos, aún más opcionalmente de aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 120 minutos, incluso más opcionalmente de aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 90 minutos, aún más opcionalmente aproximadamente 60 minutos o 70 minutos u 80 minutos.

- 35 Opcionalmente, el método comprende además una etapa de filtración para retirar el catalizador que contiene carbono del compuesto de fórmula (I) preparado. Medios de filtración adecuado para usar en la etapa de filtración incluyen, pero no se limitan a, filtros de jeringa y/o filtros de papel, y/o cualquier sustancia insoluble inerte capaz de actuar como un filtro, p. ej. alúmina y/o sílice y/o tierra diatomácea. Se apreciará que se puede usar cualquier otro medio de filtración adecuado.

- 40 Según se usa en la presente memoria, el término "sustituido" está destinado a significar que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno se reemplazan por cualquier sustituyente adecuado, con la condición de que la valencia normal no sea superada y la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquilarilo, arilo, heteroarilo, haluro, hidroxilo, carboxilato, carbonilo (incluyendo alquilcarbonilo y arilcarbonilo), fosfato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, hidroxilamino, dihidroxilamino, alquilhidroxilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), tiol (incluyendo alquiltiol, ariltiol y tiocarboxilato), sulfato, nitro, ciano y azido.

- 50 Según se usa en la presente memoria, el término "alquilo" está destinado a significar un hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, opcionalmente saturado, sustituido o no sustituido, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, opcionalmente de 1 a 10 átomos de carbono, más opcionalmente de 1 a 8 átomos de carbono, aún más opcionalmente de 1 a 6 átomos de carbono, incluso más opcionalmente 1 o 2 o 3 o 4 o 5 átomos de carbono. Alquilos adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, iso-propilo, *n*-butilo, iso-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, iso-pentilo, *n*-hexilo, iso-hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Opcionalmente, cuando Y es O, n es 1 y m es 1, se prefiere el etilo.

- 55 Según se usa en la presente memoria, el término "alqueno" está destinado a significar un hidrocarburo alifático lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, opcionalmente de 2 a 10 átomos de carbono, más opcionalmente de 2 a 8 átomos de carbono, aún más opcionalmente de 2 a 6 átomos de carbono, incluso más opcionalmente 2 o 3 o 4 o 5

átomos de carbono. Grupos alqueniilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo y butenilo.

5 Según se usa en la presente memoria, el término "alquinilo" está destinado a significar un hidrocarburo alifático lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, y que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, opcionalmente de 2 a 10 átomos de carbono, más opcionalmente de 2 a 8 átomos de carbono, aún más opcionalmente de 2 a 6 átomos de carbono, incluso más opcionalmente 2 o 3 o 4 o 5 átomos de carbono. Grupos alquinilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo, y similares.

Según se usa en la presente memoria, el término "arilo" está destinado a significar un hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico sustituido o no sustituido. Arilos adecuados incluyen, pero no se limitan a, fenilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

10 Opcionalmente, el amino primario o secundario sustituido o no sustituido se selecciona de alquilamino sustituido o no sustituido, dialquilamino sustituido o no sustituido, hidroxilamino sustituido o no sustituido, dihidroxilamino sustituido o no sustituido y alquilhidroxilamino sustituido o no sustituido.

Opcionalmente, el azido sustituido o no sustituido se selecciona de alquilazido sustituido o no sustituido y arilazido sustituido o no sustituido.

15 Se apreciará que, cuando n es 0 y m es 0, R₁ está ligado directamente al anillo de piridina o al anillo de piridinio, según sea apropiado.

Opcionalmente, en una realización de la fórmula (I), n es 0, m es 1, R₁ es NH₂, R₂ - R₅ son cada uno H, y X⁻ se selecciona de cloruro, acetato, formiato y trifluoroacetato.

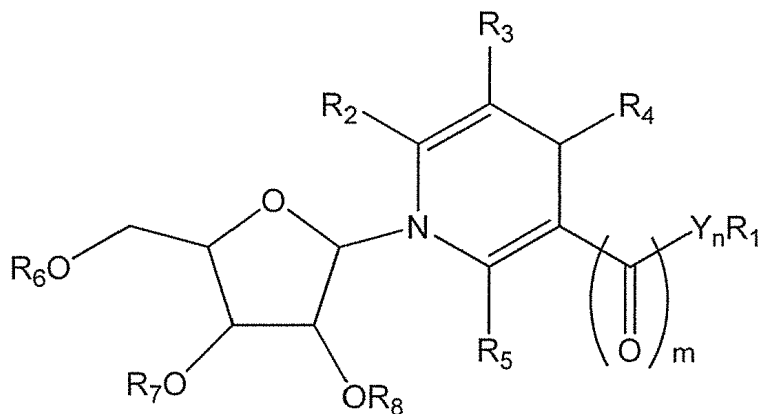
Opcionalmente, en una realización de la fórmula (II), n es 0, m es 1, R₁ es NH₂ y R₂ - R₅ son cada uno H.

20 Opcionalmente, el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de la fórmula Z⁺X⁻ están presentes en una relación molar respectiva de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1, opcionalmente de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1, más opcionalmente de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1, aún más opcionalmente aproximadamente 1:1.

25 Opcionalmente, el método comprende agitar los reaccionantes, opcionalmente usando un agitador magnético o mecánico, más opcionalmente un agitador mecánico elevado.

En una realización, el catalizador que contiene carbono usado en la preparación de un compuesto de fórmula (I) se puede proporcionar en la forma de una columna de carbón vegetal activado, por ejemplo un material de carbón vegetal activado tal como los suministrados por Sigma Aldrich bajo los nombres comerciales NORIT (marca comercial) o DARCO (marca comercial), o de CarboChem, W Lancaster Ave, Ardmore, PA 19003, USA, o un catalizador soportado en carbono en una columna CatCart Packer (marca comercial) de ThalesNano, Graphisoft Park, Zahony u. 7. H-1031 Budapest, Hungría. En esta realización, la columna de carbón vegetal activado se puede usar como parte de cualquier sistema de cromatografía de líquidos adecuado, incluyendo, pero no limitado a, un sistema de cromatografía rápida de líquidos para proteínas (FPLC) o de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), o un sistema de química de flujos, tales como los sistemas ThalesNano (marca comercial) H-cube y reactores de flujo relacionados, disponibles de ThalesNano, detalles proporcionados anteriormente. En este caso, los reaccionantes se recircularían sobre la columna de modo continuo hasta que el compuesto de fórmula (II) ya no fuera detectado por UV a 340 nm.

Opcionalmente, el compuesto de fórmula (II) se prepara al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que

n, m, Y y R₁ - R₅ son como se definen anteriormente; y

R₆, R₇ y R₈, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno independientemente un grupo protector de hidroxilo; con un agente de desprotección;

5 para formar el compuesto de fórmula (II).

Restos R₆, R₇ y R₈ adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos protectores de tipo éster, grupos protectores de tipo éter y grupos protectores de tipo sililo.

10 Según se usa en la presente memoria, el término "grupo protector de tipo éster" está destinado a significar un grupo protector que forme un enlace éster con el propósito de proteger el hidroxilo y que puede estar sustituido o no sustituido. Grupos protectores de tipo éster adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo, propionilo, isopropionilo, benzoílo y trihaloacetilo, opcionalmente trifluoroacetilo o tricloroacetilo.

15 Según se usa en la presente memoria, el término "grupo protector de tipo éter" está destinado a significar un grupo protector que forme un enlace éter con el propósito de proteger el hidroxilo y que puede estar sustituido o no sustituido. Grupos protectores de tipo éter adecuados incluyen, pero no se limitan a, éteres bencílico, p-metoxibencílico, metoximetílico y alílico.

Según se usa en la presente memoria, el término "grupo protector de tipo sililo" se refiere a un grupo protector que forma un enlace sililoxi con el propósito de proteger el hidroxilo. Ejemplos de los mismos se seleccionan de trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo y tetraisopropildilsililo.

20 Opcionalmente, los restos R₆, R₇ y R₈ se seleccionan de acetilo sustituido y no sustituido y benzoílo sustituido y no sustituido.

Opcionalmente, al menos dos de R₆, R₇ y R₈ se seleccionan de acetilo no sustituido o benzoílo no sustituido.

25 Opcionalmente, el agente de desprotección es un ácido o una base. La desprotección también se puede alcanzar mediante hidrogenación catalítica (Pd/C; H₂) para los grupos protectores éter aromático y mediante química catalizada por fluoruro (p. ej. TBAF en THF) para todos los éteres silílicos. Opcionalmente, cuando R₆, R₇ y R₈ comprenden cada uno acetilo no sustituido o benzoílo no sustituido, el agente de desprotección es una base, opcionalmente seleccionada de NH₃, Na₂CO₃ y NaOH. Se apreciará por un experto que se puede usar cualquier otro agente de desprotección convencional.

30 Opcionalmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente prótico o aprótico o una combinación de los mismos.

Disolventes próticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, un alcohol sustituido o no sustituido o una combinación de los mismos. Alcoholes sustituidos adecuados incluyen alcoholes fluorados sustituidos o no sustituidos. Alcoholes no sustituidos adecuados incluyen metanol, etanol y propanol, opcionalmente metanol.

35 Disolventes orgánicos apróticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, éteres sustituidos o no sustituidos, ésteres sustituidos o no sustituidos, cetonas sustituidas o no sustituidas, hidrocarburos alifáticos o aromáticos sustituidos o no sustituidos, y combinaciones de los mismos, según se define anteriormente.

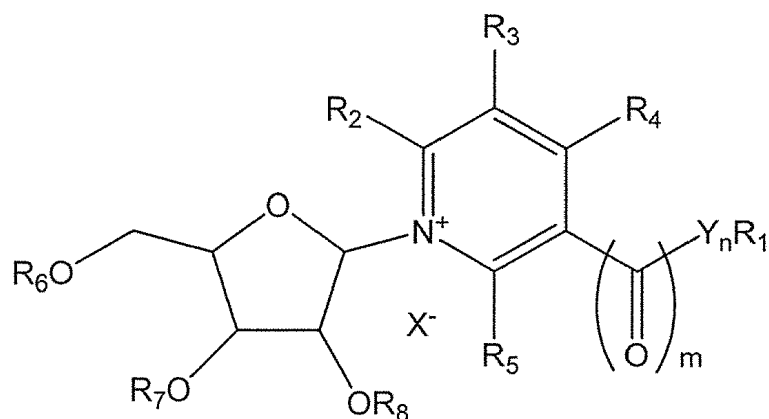
Opcionalmente, los reaccionantes se someten a trituración mecánica, más opcionalmente usando un molino de bolas o una máquina planetaria de molienda por bolas.

40 Opcionalmente, en una realización de la fórmula (III), n es 0, m es 1, R₁ es NH₂, R₂ - R₅ son cada uno H, y R₆ - R₈ son cada uno acetilo.

Más opcionalmente, en otra realización de la fórmula (III), n es 1, Y es O, m es 1, R₁ es etilo, R₂ - R₅ son cada uno H, y R₆ - R₈ son cada uno acetilo.

Aún más opcionalmente, en otra realización de la fórmula (III), n es 0, m es 1, R₁ es NH₂, R₂ - R₅ son cada uno H, y R₆ - R₈ son cada uno benzoílo.

45 Opcionalmente, el compuesto de fórmula (III) se prepara al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

en la que

n, m, Y, R₁ - R₈ y X⁻ son como se definen anteriormente;

con un agente reductor,

5 una solución acuosa

y un disolvente orgánico

para formar un compuesto de fórmula (III).

Opcionalmente, X⁻ se selecciona de ascorbato, glutamato, aspartato, lactato y acetato.

10 Disolventes orgánicos adecuados son como se definen anteriormente con respecto a la preparación de un compuesto de fórmula (I) a partir de la fórmula (II).

Opcionalmente, cuando al menos dos de R₆, R₇ y R₈ comprenden acetilo no sustituido, el disolvente orgánico se selecciona de diclorometano, 1,2-cloroetano, acetato de *n*-butilo, cloroformo y acetato de etilo, o una combinación de los mismos, más opcionalmente acetato de etilo.

15 Opcionalmente, cuando al menos dos de R₂, R₃ y R₄ comprenden benzoilo no sustituido, el disolvente orgánico se selecciona de tricloroetileno, tetracloruro de carbono, éter diisopropílico, tolueno, metil-*tert*-butil-éter, benceno y éter dietílico, o una combinación de los mismos, más opcionalmente éter dietílico.

Opcionalmente, el agente reductor se selecciona de ditionito sódico o borohidruro sódico.

20 Opcionalmente, el método puede comprender la adición simultánea del agente reductor, la solución acuosa y el disolvente orgánico; o la adición secuencial del agente reductor, la solución acuosa y el disolvente orgánico, en cualquier orden; o una combinación de los mismos.

Opcionalmente, la solución acuosa consiste esencialmente en agua.

Se apreciará que, opcionalmente, la solución acuosa y el disolvente orgánico forman una solución bifásica que comprende una fase acuosa y una fase orgánica.

Opcionalmente, el método comprende las etapas adicionales de

25 separar la fase orgánica de la fase acuosa; y

extraer el compuesto de fórmula (III) del disolvente orgánico.

Se apreciará por un experto que se requiere que los grupos protectores de hidroxilo R₆, R₇ y R₈ sean lipófilos hasta el punto de que el compuesto de fórmula (III) reducido, una vez preparado, migre a la fase orgánica del medio de reacción bifásico formado por la solución acuosa (fase acuosa) y el disolvente orgánico (fase orgánica).

30 Opcionalmente, los reaccionantes se someten a trituración mecánica, más opcionalmente usando un molino de bolas o una máquina planetaria de molienda por bolas.

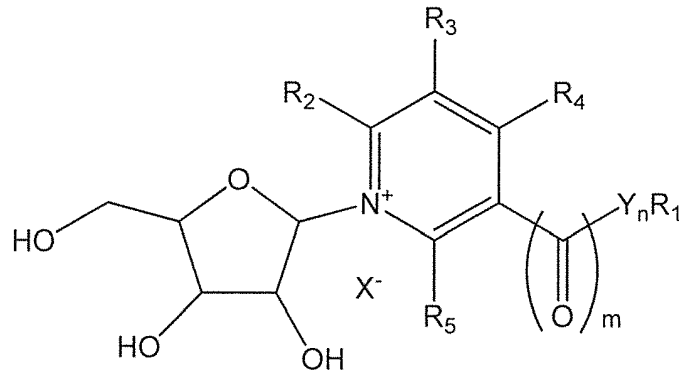
Opcionalmente, en una realización de la fórmula (IV), n es 0, m es 1, R₁ es NH₂, R₂ - R₅ son cada uno H, R₆ - R₈ son cada uno acetilo y X⁻ es ⁻OTf.

Más opcionalmente, en otra realización de la fórmula (III), n es 1, Y es O, m es 1, R₁ es etilo, R₂ - R₅ son cada uno H, R₆ - R₈ son cada uno acetilo y X⁻ es ⁻OTf.

Aún más opcionalmente, en otra realización de la fórmula (III), n es 0, m es 1, R₁ es NH₂, R₂ - R₅ son cada uno H y R₆ - R₈ son cada uno benzoilo y X⁻ es ⁻OTf.

- 5 Según la invención, también se proporcionan compuestos derivables de los métodos divulgados en la presente.

Según la invención, también se proporciona un compuesto de fórmula (I)



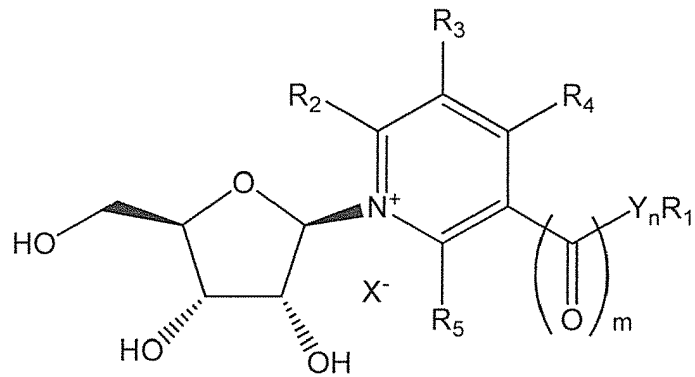
(I)

en la que

n, m, Y, R₁ - R₅ y X⁻ son como se definen anteriormente.

- 10 Opcionalmente, X⁻ se selecciona de acetato, formiato y trifluoroacetato.

Opcionalmente, el compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula (IA), es decir, el anómero β,

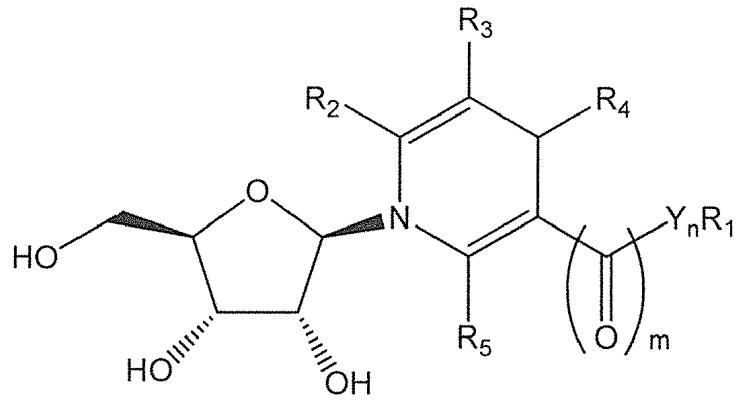


(IA)

en donde

n, m, Y, R₁ - R₅ y X⁻ son como se definen anteriormente.

- 15 Opcionalmente, el compuesto de fórmula (II) tiene la fórmula (IIA), es decir, es el anómero β,

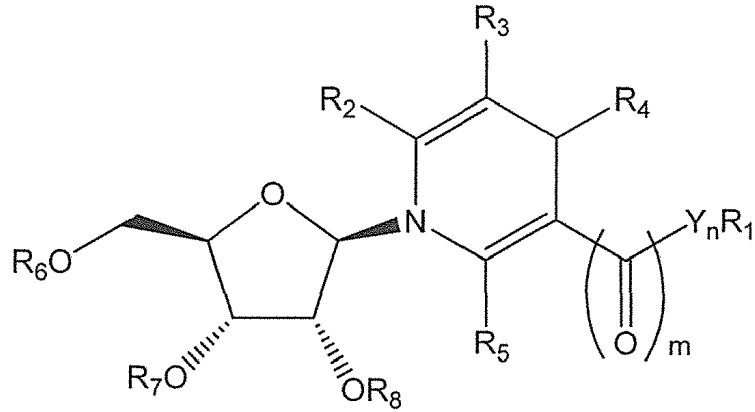


(IIA)

en donde

n, m, Y y R₁-R₅ son como se definen anteriormente.

Opcionalmente, el compuesto de fórmula (III) tiene la fórmula (IIIA), es decir, es el anómero β,



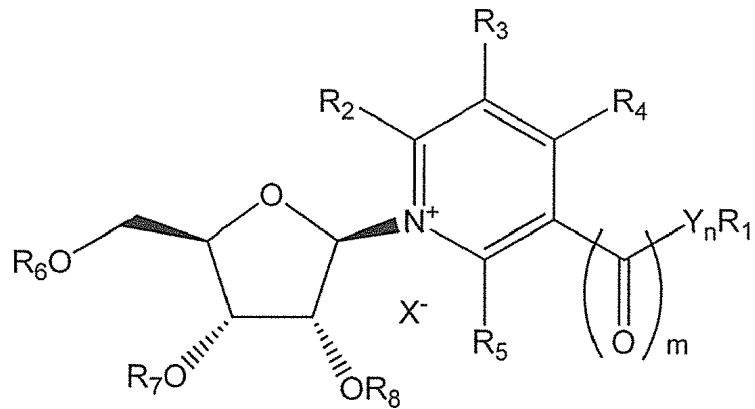
(IIIA)

5

en donde

n, m, Y y R₁ - R₈ son como se definen anteriormente.

Opcionalmente, el compuesto de fórmula (IV) tiene la fórmula (IVA), es decir, es el anómero β,



(IVA)

10 en donde

n, m, Y, R₁ - R₈ y X⁻ son como se definen anteriormente.

Ventajas de la invención incluyen, pero no se limitan a, las siguientes:

- 5 (1) La preparación de compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos de fórmula (II) proporciona un método eficaz para introducir un ion conjugado de elección para ribósido de nicotinamida y sus derivados. Partiendo de un compuesto de fórmula (II), p. ej. NRH reducido, se puede introducir un ion conjugado deseado. Por otra parte, incluso si el método empieza al usar compuestos de fórmula (IV) en la forma de la sal de triflato, los métodos de la invención permiten que el anión triflato se intercambie durante el método de un modo simple y eficaz, por un ion conjugado de elección. Así, los métodos divulgados permiten convenientemente la preparación de compuestos que tienen uso potencial como complementos nutricionales o de otro modo.
- 10 (2) La invención proporciona métodos estereoselectivos para la preparación de ribósido de nicotinamida y derivados del mismo, produciendo el anómero β deseado. Esto está en contraste, por ejemplo, con Tanimori *et al.*, que no es estereoselectivo y produce cantidades significativas del anómero α , lo que no es deseable. Adicionalmente, los métodos de la invención son útiles, eficaces y se pueden aumentar a escala fácilmente para la industria y la comercialización, y proporcionan la minimización del uso de disolvente, la purificación y el tiempo de reacción. Por ejemplo, los métodos de la invención para preparar compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos de fórmula (II) se completan convenientemente en menos de 2 horas con rendimientos cuantitativos. Los métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I) partiendo de compuestos de fórmula (IV) también son muy eficaces y producen rendimientos muy buenos. Los métodos se pueden llevar a cabo convenientemente a temperatura ambiente.
- 15 (3) Los métodos descritos en la presente memoria son capaces de preparar no solo ribósido de nicotinamida sino también una amplia gama de derivados, que no se divulga ni en Tanimori *et al.* ni en Franchetti *et al.* Los derivados incluyen no solo derivados de ribósido de nicotinamida sino también la forma reducida de ribósido de nicotinamida y derivados de la misma. Por otra parte, aunque no se describe en la presente memoria, un experto en la técnica apreciará que, partiendo de compuestos de fórmula (II), es posible acceder fácilmente a los homólogos fosforilados de ribósido de nicotinamida y derivados del mismo, por ejemplo mononucleótido de nicotinamida y mononucleótido de nicotinato.
- 20 (4) Los grupos protectores usados en la preparación de compuestos de fórmula (III) a partir de compuestos de fórmula (IV) se pueden elegir ventajosamente para que sean suficientemente lipófilos de modo que faciliten la migración de los compuestos de fórmula (III) a la fase orgánica del medio de reacción, para facilitar la extracción.
- 25 (5) Los métodos descritos en la presente memoria usan convenientemente reaccionantes que permiten que los compuestos de fórmula (I) se preparen en un intervalo de pH neutro de aproximadamente 6 a aproximadamente 8. Por ejemplo, en la preparación de los compuestos de fórmula (I) a partir de los compuestos de fórmula (II), este intervalo de pH neutro permite que tanto las materias primas (compuestos de fórmula (II)), que son lábiles a los ácidos, como los productos finales (compuestos de fórmula (I)), que son lábiles a las bases, sean estables durante la reacción.
- 30 (6) Los inventores han encontrado sorprendentemente que el uso de un catión que contiene N como Z^+ (la fuente de protones) permite convenientemente la preparación eficaz de compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos de fórmula (II) con un rendimiento cuantitativo, y, según se menciona en el punto (5), en un intervalo de pH neutro. Sin querer limitarse por una teoría, se propone que Z^+ , la fuente de protones, debe ser un ácido conjugado de una base orgánica que esté protonado de un modo equilibrado dentro del intervalo de pH neutro. Los inventores proponen que, al usar un catión que contiene N como la fuente de protones Z^+ , el átomo de N de la fuente de protones tiene un pKa mayor que el pKa del átomo de N de la dihidropiridina del compuesto de fórmula (II). Por lo tanto, en términos simples, debido a los valores relativos de pKa, el átomo de N de la fuente de protones Z^+ (es decir $N-H^+$) se mantiene sobre el protón H^+ hasta después de que el átomo de N de la dihidropiridina se haya oxidado (oxidación que, los inventores proponen, es facilitada por el catalizador que contiene carbono). Solamente después de que el átomo de N de la dihidropiridina se haya oxidado, será protonado por la fuente de protones Z^+ . Los inventores proponen que, si se usa una fuente de protones distinta a la que contiene un átomo de N, por ejemplo un catión fosfonio que contiene $P-H^+$ o un catión sulfonio que contiene $S-H^+$, estas fuentes de protones harán que el pH del medio de reacción caiga por debajo del intervalo de pH neutro, y las fuentes de protones liberen sus protones en este intervalo de pH inferior. Se propone que este cambio haría que el átomo de N de la dihidropiridina se protonara antes de la oxidación, dando como resultado de ese modo la hidrólisis no deseable de un enlace C-N de la dihidropiridina. También se propone que esta inestabilidad resultante de la dihidropiridina debida a la ruptura no deseable de un enlace C-N también se produciría usando un ácido débil (p. ej. ácido carboxílico) o un ácido fuerte (p. ej. ácido clorhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico). Así, se propone que solamente un catión que contiene N como el propuesto sea capaz de liberar un protón en un intervalo de pH (neutro), lo que permite que la reacción avance según se desea para formar los compuestos de fórmula (I) a partir de los compuestos de fórmula (II).
- 35
40
45
50
55

Ejemplos

Se describirán ahora realizaciones de la presente invención, con referencia a los ejemplos no limitativos y los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 muestra las formas de anómero β de ribósido de nicotinamida, ribósido de nicotinato, mononucleótido de nicotinamida y mononucleótido de nicotinato, sin iones conjugados;

la Figura 2 representa el Esquema A, que es un esquema que ilustra, en términos generales, que los compuestos de fórmula (IV) se pueden usar para preparar compuestos de fórmula (III), según se describe en el Ejemplo 1; que los compuestos de fórmula (III) se pueden usar para preparar compuestos de fórmula (II), según se describe en el Ejemplo 2; y que los compuestos de fórmula (II) se pueden usar para preparar compuestos de fórmula (I), según se describe en el Ejemplo 3; en donde n, m, Y, R₁ - R₈ y X⁻ son como se definen anteriormente;

la Figura 3 representa el Esquema B, que es un esquema que ilustra, en términos generales, que la sal de triflato de ribósido de triacetilnicotinamida se puede usar para preparar ribósido de triacetil-1,4-dihidronicotinamida, según se describe en el Ejemplo 1 (A), y que el ribósido de triacetil-1,4-dihidronicotinamida se puede usar para preparar 1-(β -D-ribofuranosil)-1,4-dihidronicotinamida, según se describe en el Ejemplo 2, y que la 1-(β -D-ribofuranosil)-1,4-dihidronicotinamida se puede usar para preparar sal de cloruro de ribósido de nicotinamida, según se describe en los Ejemplos 3(A), 3(E) y 3(F). Se muestran los anómeros β de todos los compuestos mencionados. Se apreciará que el Esquema B es meramente ejemplar y no se considera que limite la invención al mismo.

la Figura 4 muestra las formas de anómero β de ribósido de triacetil-1,4-dihidronicotinamida (Ejemplo 1(A)), ribósido de triacetil-O-etil-1,4-dihidronicotinato (Ejemplo 1(B)), ribósido de tribenzoil-1,4-dihidronicotinamida (Ejemplo 1(C)) y 1-(β -D-ribofuranosil)-1,4-dihidronicotinamida (Ejemplo 2); y

la Figura muestra las formas de anómero β de sal de cloruro de ribósido de nicotinamida (Ejemplos 3(A), 3(E) y 3(F)), sal de acetato de ribósido de nicotinamida (Ejemplo 3(B)), sal de formiato de ribósido de nicotinamida (Ejemplo 3(C)) y sal de trifluoroacetato de ribósido de nicotinamida (Ejemplo 3(D)).

Ejemplo 1

Compuestos de fórmula (III) se prepararon según la invención como sigue. El pH de los medios de reacción descritos en los siguientes ejemplos estaba en la región de aproximadamente 6-8.

Ejemplo 1(A): Preparación de ribósido de triacetilnicotinamida reducido, a saber ribósido de triacetil-1,4-dihidronicotinamida, un compuesto de fórmula (III) (cuya forma de anómero β se muestra en la Figura 4).

Reducción: Todos los disolventes se desgasificaron antes del uso mediante ultrasonidos y burbujeo de argón. Se añadieron ditionito sódico (0,656 g, 3,76 mmol, 2 eq) e hidrogenocarbonato sódico (0,79 g, 9,40 mmol, 5 eq) a un matraz de fondo redondo limpio y seco con un agitador magnético y se pusieron bajo atmósfera inerte. Un compuesto de fórmula (IV), a saber sal de triflato (CF₃SO₃⁻, también conocida como -OTf) de ribósido de triacetilnicotinamida (1 g, 1,88 mmol, 1 eq) se disolvió a continuación en una cantidad mínima de agua (<10 ml) y se añadió lentamente al recipiente de reacción. Una vez que la reacción se asentaba, se añadía más agua a la reacción hasta que todos los reaccionantes se hubieran disueltos (<10 ml) y se dejó agitar durante 20 minutos. A continuación, la solución acuosa se extrajo con tres medias porciones de diclorometano (DCM). Las fracciones de DCM se recogieron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el derivado ribósido de triacetil-1,4-dihidronicotinamida (triacetil-NRH) con cantidades residuales de materia prima (<5%). La capa acuosa se sometió a las condiciones anteriores una segunda vez para incrementar los rendimientos que promediaban 65%. El acetato de etilo también era un excelente disolvente de extracción alternativo en lugar de DCM, dando un rendimiento de 75%.

¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) - δ 7,15 (s, 1H, H-5), 5,95 (d, 1H, J=7,21Hz, H-6), 5,25 (d, 1H, J=2,84Hz) & 5,17 (d, 1H, J=1,80Hz) (H-8 & H-7), 4,96 (d, 1H, J=7,09Hz, H-4), 4,87 (ABX, 1H, J_{aa}=8,18Hz, J_{ab}=3,60Hz, H-9), 4,26 (d, 2H, J=3,20Hz, H-10 & H-10'), 4,19 (m, 1H, J=3,00Hz, H-3), 3,13 (m, 2H, J=1,18Hz, H-2), 2,13 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,10 (s, 3H) (H-13, H-15, H-17). ¹³C-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). HMRS m/z: 383,1445; Masa Calc.: 383,1454.

El compuesto de fórmula (IV), a saber sal de triflato (-OTf) de ribósido de triacetilnicotinamida, se preparó como sigue. Se sililó nicotinamida (10 g, 81,89 mmol, 1 eq) usando TMSCI (15,6 ml, 122,85 mmol, 1,5 eq) en HMDS (100 ml) a 130°C con rendimiento cuantitativo, a fin de forzar la selectividad hacia β a través de la siguiente reacción de Vorbrüggen. Se hizo reaccionar tetraacetato de ribosa (también conocido como ribósido de tetraacetato) con la nicotinamida sililada resultante en presencia de 5 equivalentes de TMSOTf. Los reaccionantes se removieron en un recipiente de acero de 1,5 ml con un rodamiento de bolas de acero de 5 mm de diámetro en un molino mezclador Retsch MM400 a 25 Hz durante 0,5 h. En este punto, el ribósido de nicotinamida triacetilado formado (compuesto de fórmula (IV)) se podría aislar. Se apreciará que el ribósido de triacetilnicotinamida no se limita a ser producido mediante este método exacto, y, por ejemplo, se podría producir usando una reacción de Vorbrüggen convencional como se describe, por ejemplo, en la publicación de patente PCT internacional n° WO 2007/061798 o en T. Yang, N. Y. K. Chan y A. A. Sauve, Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50, 6458-6461.

¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) - δ 9,61 (s, 1H, aromático), 9,30 (dt, 1H, J=6,3, 1,4 Hz, aromático), 9,10 (dt, 1H, J=8,2, 1,4 Hz, aromático), 8,37 (dd, 1H, J=8,2, 6,3 Hz, aromático), 6,60 (d, 1H, J=3,9 Hz, H-1 (anomérico)), 5,60 (dd, 1H, J=5,6, 3,9Hz, H-2), 5,46 (t, 1H, J=5,6 Hz, H-3), 4,81-4,84 (m, 1H, H-4), 4,61 (ABX, 1H, J_{aa}=13,1 Hz, J_{ab}=3,5 Hz, H-

5), 4,51 (ABX, 1H, $J_{a,a'}=13,0$ Hz, $J_{a,b}=2,8$ Hz, H-5), 2,20 (s, 3H, OAc), 2,17 (s, 3H, OAc), 2,16 (s, 3H, OAc).

$^{13}\text{C-NMR}$ (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, (aromático), 121,6 (q, $J=320,2$ Hz, CF_3), 99,4 (C-1 (anomérico)), 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).

5 $^{19}\text{F-NMR}$ (MeOD, 376 MHz) - δ -79,9 (ion conjugado triflato)

Ejemplo 1(B): Preparación de ribósido de éster de triacetilnicotinato reducido, a saber ribósido de triacetil-O-etil-1,4-dihidronicotinato, un compuesto de fórmula (III) (cuya forma anómera β se muestra en la Figura 4).

10 Reducción: Un compuesto de fórmula (IV), a saber sal de triflato (-OTf) de ribósido de triacetil-O-etilnicotinato (2,30 g, 4,2 mmol, 1 eq) se disolvió en 20 ml de H_2O y se añadió una solución de una solución de NaHCO_3 (1,77 g, 21,0 mmol, 5 eq) y ditionito sódico (1,47 g, 8,22 mmol, 2 eq) en 30 ml de H_2O y se agitó durante 2 h. A continuación, la solución amarilla obtenida se lavó con 2 x acetato de etilo (EtOAc, 40 ml), la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar 900 mg (39% de rendimiento) de ribósido de 2,3,5-triacetil-O-etil-1,4-dihidronicotinato (un aceite amarillo) sin más purificación. 80% de pureza basada en $^1\text{H-NMR}$.

15 $^1\text{H-NMR}$ - δ 7,27 (1H, s, H-6), 6,05 (1H, dd, $J=8,2, 1,5$ Hz, H-7), 5,26 (1H, dd, $J=5,8, 2,8$ Hz, H-3), 5,23 (1H, dd, $J=6,9, 5,8$ Hz, H-2), 5,08 (1H, d, $J=6,9$ Hz, H-1), 4,91 (1H, dt, $J=8,3, 3,5$ Hz, H-8), 4,24-4,30 (3H, m, H-4, H-5, H-5'), 4,11 (2H, q, $J=7,2$ 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, $J=7,2$ Hz, H-12).

20 $^{13}\text{C-NMR}$ - δ 172,2, 171,5, 171,3, 169,8, (3x $\text{C}=\text{O-CH}_3$ y $\text{C}=\text{O-OEt}$), 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 (3x $\text{C}=\text{O-CH}_3$), 14,8 (C-12).

25 El compuesto de fórmula (IV), a saber sal de triflato (-OTf) de ribósido de triacetil-O-etilnicotinato, se preparó como sigue. Se hizo reaccionar tetraacetato de ribosa (también conocido como ribósido de tetraacetato) con nicotinato de estilo (Sigma Aldrich) usando el procedimiento de Vorbrüggen general con molienda con bolas descrito en el Ejemplo 1(A) anteriormente. Los reaccionantes, a saber 1 eq de ribósido de tetraacetato, 1 eq de TMSOTf, 1 eq de nicotinato de etilo, se hicieron reaccionar durante 30 min en un recipiente de acero de 1,5 ml con un cojinete de bolas de 1,5 cm de diámetro en un molino mezclador Retsch MM400 a 25 Hz. La mezcla de reacción en bruto (que contenía algo de nicotinato de etilo y azúcar de partida sin reaccionar, <10%) se usó para la etapa de reducción (descrita anteriormente) sin purificación adicional. Se apreciará que la sal de triflato (-OTf) de ribósido de triacetil-O-etilnicotinato no se limita a ser producida por este método exacto y, se podría producir, por ejemplo, usando una

30 reacción de Vorbrüggen convencional según se describe, por ejemplo, en la Publicación de patente PCT internacional n° WO 2007/061798 o en T. Yang, N. Y. K. Chan y A. A. Sauve, Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50, 6458-6461.

35 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz) - δ 9,45 (s, 1H, aromático), 9,14 (d, 1H, $J=6,1$ Hz, aromático), 9,02 (d, 1H, $J=7,8$ Hz, aromático), 8,18 (t, 1H, $J=6,7$ Hz, aromático), 6,51 (d, 1H, $J=4,1$ Hz, H-1 (anomérico)), 5,47 (t, 1H, $J=4,4$ Hz, H-2), 5,36 (t, 1H, $J=4,7$ Hz, H-3), 4,81-4,84 (m, 1H, H-4), 4,45-4,48 (m, 2H, H-5), 4,36 (q, 2H, $J=7,0$ 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, $J=7,0$ Hz, $\text{C}=\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

$^{19}\text{F-NMR}$ (D_2O , 376MHz) - δ -79,0 (ion conjugado triflato)

Ejemplo 1(C): Preparación de ribósido de tribenzoilnicotinamida reducido, a saber ribósido de tribenzoil-1,4-dihidronicotinamida, un compuesto de fórmula (III) (cuya forma anómera β se muestra en la Figura 4).

40 Reducción (no optimizada): Un compuesto de fórmula (IV), a saber sal de triflato (-OTf) de ribósido de tribenzoilnicotinamida, se disolvió en etanol mínimo y se trasladó a un matraz de fondo redondo, se añadieron a la solución 10 ml de H_2O y la mayoría del metanol se retiró a través de evaporación giratoria. La materia prima precipitaba en la solución y se añadieron 20 ml de éter dietílico (Et_2O) hasta que los sólidos se solubilizaban en un sistema bifásico. Se añadió una solución de NaHCO_3 (420 mg, 5 mmol, 5 eq) y se añadió ditionito sódico (348 mg, 2

45 mmol, 2 eq) en 10 ml de H_2O y se agitó durante 2 h. Las capas se separaron y la capa etérea se secó sobre MgSO_4 y se concentró para proporcionar 428 mg (76% de rendimiento) de ribósido de tribenzoil-1,4-dihidronicotinamida (sólido amarillo) sin purificación adicional. 80% de pureza basado en $^1\text{H-NMR}$. Se obtiene material puro mediante purificación con Biotage.

50 $^1\text{H-NMR}$ - 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, $J=8,2, 1,5$ Hz, H-7), 5,68 (1H, dd, $J=6,2, 3,5$ Hz, H-3), 5,57 (1H, dd, $J=6,7, 6,2$ Hz, H-2), 5,29 (1H, d, $J=6,7$ Hz, 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).

$^{13}\text{C-NMR}$ - 5 172,7, 167,6, 166,7, 166,6 (3x $\text{C}=\text{O-C}_6\text{H}_5$, $\text{C}=\text{ONH}_2$), 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), 65,4 (C-5), 23,6 (C-9).

El compuesto de fórmula (IV), a saber sal de triflato (-OTf) de ribósido de tribenzoilnicotinamida, se preparó como sigue. Se hizo reaccionar tetraacetato de ribósido (también conocido como ribósido de tetraacetato) con TMS-nicotinamida (trimetilsilil-N-trimetilsililpiridino-3-carboximidato, disponible de Sigma-Aldrich) usando el procedimiento de Vorbruggen general con molienda con bolas descrito en el Ejemplo 1(A) anteriormente. Los reaccionantes, a saber 1 eq de ribósido de 1-acetato-tribenzoato, 1 eq de TMSOTf y 1 eq de TMS-nicotinamida, se hicieron reaccionar durante 30 min en un recipiente de acero de 1,5 ml con un cojinete de bolas de 1,5 cm de diámetro en un molino mezclador Retsch MM400 a 25 Hz. Se requería 1 eq de DCE (dicloroetileno) y la mezcla de reacción en bruto (que contenía algo de nicotinamida y azúcar de benzoato de partida sin reaccionar, <10%) se usó para la etapa de reducción (descrita anteriormente) sin purificación adicional. Se apreciará que la sal de triflato (-OTf) de ribósido de tribenzoilnicotinamida no se limita a ser producida por este método exacto y, se podría producir, por ejemplo, usando una reacción de Vorbruggen convencional según se describe, por ejemplo, en la Publicación de patente PCT internacional n° WO 2007/061798 o en T. Yang, N. Y. K. Chan y A. A. Sauve, Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50, 6458-6461.

¹H-NMR (MeOD, 400 MHz) - 5 9,59 (s, 1H, aromático), 9,31 (d, 1H, J=6,4 Hz, aromático), 8,94 (d, 1H, J=8,1 Hz, aromático), 8,15 (dd, 1H, J=8,1, 6,4 Hz, aromático), 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=3,9 Hz, H-1 (anomérico)), 5,97 (dd, 1H, J=5,6, 3,9Hz, H-2), 5,87 (t, 1H, J=5,6 Hz, H-3), 5,13-5,16 (m, 1H, H-4), 4,83-4,91 (m, 2H, H-5).

¹⁹F-NMR (MeOD, 376MHz) - 5 -79,1 (ion conjugado triflato)

Ejemplo 2

Un compuesto de fórmula (II), a saber NRH (ribósido de nicotinamida reducido, también conocido como 1-(β-D-ribofuranosil)-1,4-dihidronicotinamida (cuya forma anómera β se muestra en la Figura 4) se preparó como sigue. El pH del medio de reacción descrito en el siguiente ejemplo estaba en la región de aproximadamente 6-8.

Ribósido de triacetilnicotinamida reducido, a saber ribósido de triacetil-1,4-dihidronicotinamida, un compuesto de fórmula (III), preparado en el Ejemplo 1(A) anteriormente, se desprotegió usando procedimientos mecanoquímicos (MeOH, NaOH) para retirar el resto acetilo, proporcionando NRH cuantitativamente. Se disolvieron 100 mg de (III) en 0,5 ml de MeOH que contenían 0,05 g de NaOH. Los compuestos se hicieron reaccionar durante 30 min en un recipiente de acero de 1,5 ml con un cojinete de bolas de acero de 1,5 cm de diámetro en un molino mezclador Retsch MM400 a 25 Hz.

¹H-NMR (MeOD, 400 MHz)-δ7,18 (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) - 5172,88 (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; Masa Calc.: 257,1137.

Se apreciará que la etapa de desprotección que se describe anteriormente se puede usar para desproteger cualquier otro compuesto de fórmula (III), incluyendo, pero no limitado a, ribósido de éster de triacetilnicotinato reducido, a saber ribósido de 2,3,5-triacetil-O-etil-1,4-dihidronicotinato, preparado en el Ejemplo 1(B), y ribósido de tribenzoilnicotinamida reducido, a saber ribósido de tribenzoil-1,4-dihidronicotinamida, preparado en el Ejemplo 1(C). La etapa de desprotección también se puede modificar para adaptarse a los requerimientos particulares.

Ejemplo 3

Se prepararon compuestos de fórmula (I) según la invención como sigue. El pH de los medios de reacción descritos en los siguientes ejemplos estaba en la región de aproximadamente 6-8.

Ejemplo 3(A): Preparación de sal de cloruro de ribósido de nicotinamida (cuya forma anómera β se muestra en la Figura 5).

Un compuesto de fórmula (II), a saber NRH (ribósido de nicotinamida reducido, mostrado en la Figura 2; 50 mg, 0,20 mmol, 1 eq), se disolvió en 5 ml de H₂O y a continuación se añadió 1 eq (es decir 0,20 mmol) de cloruro amónico en una porción. A continuación, se añadió carbón vegetal activado (□10 mg, es decir 0,80 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante □1 h y a continuación se filtró y se liofilizó para dar la sal de cloruro de ribósido de nicotinamida, cuantitativamente, es decir, 100% de conversión y producto puro.

¹H-NMR (D₂O 400 MHz) - δ 9,46 (s, 1H, aromático), 9,12 (dt, 1H, J=6,3, 1,4 Hz, aromático), 8,83 (dt, 1H, J=8,2, 1,4 Hz, aromático), 8,13 (dd, 1H, J=8,2, 6,3 Hz, aromático), 6,13 (d, 1H, J=4,3 Hz, H-1 (anomérico)), 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_{aa}=13,0 Hz, J_{ab}=3,5 Hz, H-5), 3,75 (ABX, 1H, J_{aa}=13,0 Hz, J_{ab}=2,8 Hz, H-5').

Se apreciará que el NRH se puede obtener en el Ejemplo 2, o se puede obtener comercialmente, p. ej., de Diverchim, 100, rue Louis Blanc, 60 765 Montataire Cedex, Francia - (Número de Registro del CAS: 19132-12-8) bien como un producto puro o bien como una mezcla de anómeros.

Ejemplo 3(B): Preparación de sal de acetato de ribósido de nicotinamida (cuya forma anómera β se muestra en la Figura 5).

Se llevó a cabo el método descrito en el Ejemplo 3(A), excepto que se añadió 1 eq (es decir 0,20 mmol) de acetato amónico. Se obtuvo la sal de acetato de ribósido de nicotinamida, cuantitativamente.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz) - δ 9,46 (s, 1H, aromático), 9,12 (d, 1H, $J=6,3$ Hz, aromático), 8,83 (d, 1H, $J=8,2$ Hz, aromático), 8,12 (m, 1H, aromático), 6,09 (d, 1H, $J=4,4$ Hz, H-1 (anomérico)), 4,36 (t, 1H, $J=4,7$ Hz, H-2), 4,32-4,35 (m, 1H, H-4), 4,21 (t, 1H, $J=4,7$ Hz, H-3), 3,91 (ABX, 1H, $J_{a,a}=13,1$ Hz, $J_{a,b}=2,8$ Hz, H-5), 3,75 (ABX, 1H, $J_{a,a}=13,0$ Hz, $J_{a',b}=3,5$ Hz, H-5), 1,79 (s, 3H, OAc).

10 Ejemplo 3(C): Preparación de sal de formiato de ribósido de nicotinamida (cuya forma anómera β se muestra en la Figura 5).

Se llevó a cabo el método descrito en el Ejemplo 3(A), excepto que se añadió 1 eq (es decir 0,20 mmol) de formiato amónico (metanoato). Se obtuvo la sal de formiato de ribósido de nicotinamida, cuantitativamente.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz) - δ 9,46 (s, 1H, aromático), 9,12 (d, 1H, $J=6,3$ Hz, aromático), 8,83 (d, 1H, $J=8,2$ Hz, aromático), 8,29 (s, 1H, formiato), 8,12 (m, 1H, aromático), 6,09 (d, 1H, $J=4,4$ Hz, H-1 (anomérico)), 4,36 (t, 1H, $J=4,7$ Hz, H-2), 4,31-4,34 (m, 1H, H-4), 4,21 (t, 1H, $J=4,7$ Hz, H-3), 3,91 (ABX, 1H, $J_{a,a}=13,1$ Hz, $J_{a,b}=3,5$ Hz, H-5), 3,79 (ABX, 1H, $J_{a,a}=13,0$ Hz, $J_{a',b}=2,8$ Hz, H-5).

Ejemplo 3(D): Preparación de sal de trifluoroacetato de ribósido de nicotinamida (cuya forma anómera β se muestra en la Figura 5).

20 Se llevó a cabo el método descrito en el Ejemplo 3(A), excepto que se añadió 1 eq (es decir 0,20 mmol) de trifluoroacetato amónico. Se obtuvo la sal de trifluoroacetato de ribósido de nicotinamida, cuantitativamente.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz) - δ 9,46 (s, 1H, aromático), 9,12 (d, 1H, $J=6,3$ Hz, aromático), 8,83 (d, 1H, $J=8,2$, aromático), 8,13 (dd, 1H, $J=8,2$, 6,3 Hz, aromático), 6,13 (d, 1H, $J=4,3$ Hz, H-1 (anomérico)), 4,35 (t, 1H, $J=4,7$ Hz, H-2), 4,31-4,34 (m, 1H, H-4), 4,20 (t, 1H, $J=4,7$ Hz, H-3), 3,89 (ABX, 1H, $J_{a,a}=13,0$ Hz, $J_{a,b}=3,6$ Hz, H-5), 3,74 (ABX, 1H, $J_{a,a}=13,0$ Hz, $J_{a',b}=2,9$ Hz, H-5'). $^{19}\text{F-NMR}$ (D_2O 376MHz)- δ - 75,7 (CF_3COO^-).

25 Ejemplo 3(E): Preparación de sal de cloruro de ribósido de nicotinamida (cuya forma anómera β se muestra en la Figura 5).

30 Un método alternativo al descrito en el Ejemplo 3(A) se llevó a cabo como sigue. Se disolvió NRH (ribósido de nicotinamida reducido, mostrado en la Figura 4; 50 mg, 0,20 mmol, 1 eq) en 5 ml de $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ (1:1) y a continuación se añadió en una porción 1 eq. (es decir 0,20 mmol) de cloruro amónico. Después de 1 h de tratamiento, no había tenido lugar oxidación y las materias primas se recuperaron totalmente. El NRH y el cloruro amónico recuperados se resuspendieron en el mismo sistema disolvente con la adición de carbón vegetal activado (\square 10 mg, es decir 0,8 mmol) y se agitaron a TA durante 1 h. La filtración y la liofilización posteriores proporcionaban la sal de cloruro de ribósido de nicotinamida con un rendimiento cuantitativo. Así, se concluyó que un catalizador que contuviera carbono, p. ej. carbón vegetal activado, era esencial para el método.

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz) - δ 9,46 (s, 1H, aromático), 9,12 (dt, 1H, $J=6,3$, 1,4 Hz, aromático), 8,83 (dt, 1H, $J=8,2$, 1,4 Hz, aromático), 8,13 (dd, 1H, $J=8,2$, 6,3 Hz, aromático), 6,13 (d, 1H, $J=4,3$ Hz, H-1 (anomérico)), 4,37 (t, 1H, $J=4,7$ Hz, H-2), 4,31-4,34 (m, 1H, H-4), 4,21 (t, 1H, $J=4,7$ Hz, H-3), 3,90 (ABX, 1H, $J_{a,a}=13,0$ Hz, $J_{a,b}=3,5$ Hz, H-5), 3,75 (ABX, 1H, $J_{a,a}=13,0$ Hz, $J_{a',b}=2,8$ Hz, H-5).

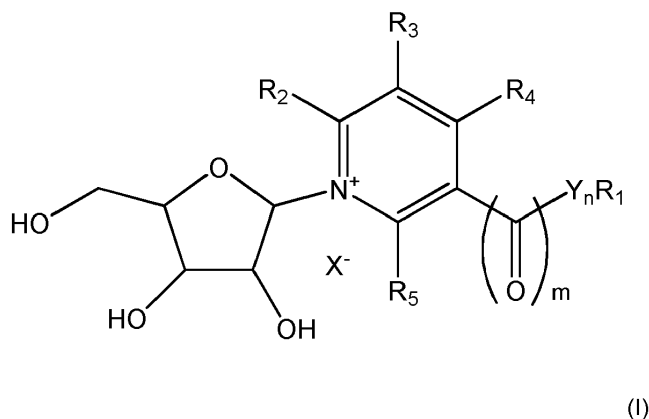
40 Ejemplo 3(F): Preparación de sal de cloruro de ribósido de nicotinamida (cuya forma anómera β se muestra en la Figura 5).

45 Se llevó a cabo el método descrito en el Ejemplo 3(E), excepto que el NRH (ribósido de nicotinamida reducido, mostrado en la Figura 4; 50 mg, 0,20 mmol, 1 eq) se disolvió en 5 ml de $\text{H}_2\text{O}:\text{TH}$ (1:1), en lugar de $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ (1:1), y a continuación se añadió en una porción 1 eq (es decir 0,20 mmol) de cloruro amónico. Después de 1 h de tratamiento, no había tenido lugar oxidación y las materias primas se recuperaron totalmente. El NRH y el cloruro amónico recuperados se resuspendieron en el mismo sistema disolvente con la adición de carbón vegetal activado (\square 10 mg, es decir 0,8 mmol) y se agitaron a TA durante 1 h. La filtración y la liofilización posteriores proporcionaban la sal de cloruro de ribósido de nicotinamida con un rendimiento cuantitativo. Así, se concluyó que un catalizador que contuviera carbono, p. ej. carbón vegetal activado, era esencial para el método.

- 50 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O 400 MHz) - δ 9,46 (s, 1H, aromático), 9,12 (dt, 1H, $J=6,3$, 1,4 Hz, aromático), 8,83 (dt, 1H, $J=8,2$, 1,4 Hz, aromático), 8,13 (dd, 1H, $J=8,2$, 6,3 Hz, aromático), 6,13 (d, 1H, $J=4,3$ Hz, H-1 (anomérico)), 4,37 (t, 1H, $J=4,7$ Hz, H-2), 4,31-4,34 (m, 1H, H-4), 4,21 (t, 1H, $J=4,7$ Hz, H-3), 3,90 (ABX, 1H, $J_{a,a}=13,0$ Hz, $J_{a,b}=3,5$ Hz, H-5), 3,75 (ABX, 1H, $J_{a,a}=13,0$ Hz, $J_{a',b}=2,8$ Hz, H-5).

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de fórmula (I)



en la que

5 n es 0 o 1;

m es 0 o 1;

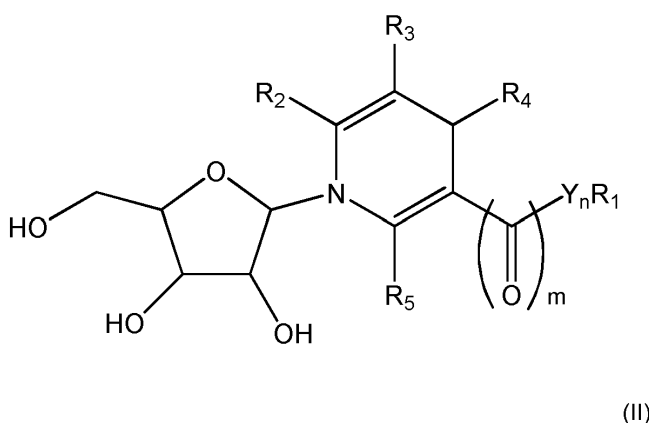
Y es O o S;

10 R₁ se selecciona de H, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, amino primario o secundario sustituido o no sustituido y azido sustituido o no sustituido;

R₂- R₅, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido;

15 X⁻ es un anión, seleccionado de un anión de un ácido carboxílico sustituido o no sustituido, un haluro, un sulfonato sustituido o no sustituido, un fosfato sustituido o no sustituido, un sulfonato sustituido o no sustituido, un carbonato sustituido o no sustituido y un carbamato sustituido o no sustituido;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en la que n, m, Y y R₁ - R₅ son como se definen anteriormente;

20 con un compuesto de la fórmula Z⁺X⁻,

en la que X⁻ es como se define anteriormente, y

en la que Z⁺ es un catión que contiene N;

en presencia de una solución acuosa y un catalizador que contiene carbono, en donde el catalizador que contiene carbono es carbón vegetal activado,

opcionalmente como un soporte para un metal, incluyendo opcionalmente el metal metales de transición;
para formar el compuesto de fórmula (I).

2. Un método según la reivindicación 1, en el que Z^+ se selecciona de un amonio sustituido o no sustituido, un piridinio sustituido o no sustituido, un pirrolidinio sustituido o no sustituido, un imidazolio sustituido o no sustituido y un triazolio sustituido o no sustituido;

en el que, opcionalmente, Z^+ es un amonio sustituido o no sustituido de la fórmula $N^+HR^I R^II R^III$, en la que R^I , R^II y R^III , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido.

3. Un método según cualquier reivindicación precedente, en el que el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de la fórmula Z^+X^- están presentes en una relación molar respectiva de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1, opcionalmente de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1, más opcionalmente de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1, aún más opcionalmente aproximadamente 1:1.

4. Un método según cualquier reivindicación precedente, en el que el compuesto de fórmula (II) y el catalizador que contiene carbono están presentes en una relación molar respectiva de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, opcionalmente de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, más opcionalmente de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, aún más opcionalmente aproximadamente 1:1 o 1:2 o 1:3 o 1:4.

5. Un método según cualquier reivindicación precedente, en el que la reacción se lleva a cabo en un intervalo de pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, opcionalmente de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5.

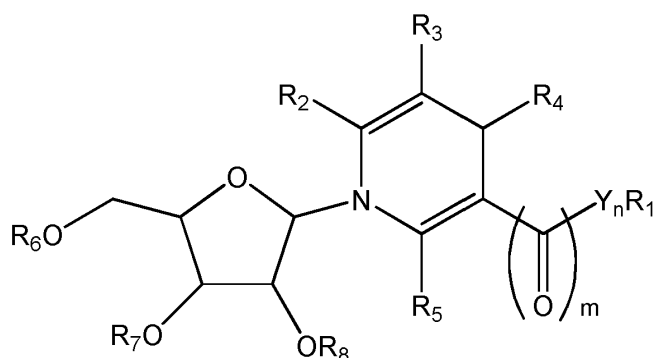
6. Un método según cualquier reivindicación precedente, en el que X^- es un anión de un ácido carboxílico sustituido o no sustituido seleccionado de un anión de un ácido monocarboxílico sustituido o no sustituido y un anión de un ácido dicarboxílico sustituido o no sustituido;

en el que, opcionalmente, X^- es un anión de un ácido monocarboxílico sustituido, más opcionalmente un anión de un ácido propanoico sustituido o un anión de un ácido acético sustituido.

7. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto de la fórmula Z^+X^- se selecciona de cloruro amónico, acetato amónico, formiato amónico, trifluoroacetato amónico, ascorbato amónico, aspartato amónico, glutamato amónico y lactato amónico, opcionalmente seleccionado de cloruro amónico, acetato amónico, formiato amónico y trifluoroacetato amónico.

8. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que, en el compuesto de fórmula (I), n es 0, m es 1, R_1 es NH_2 , $R_2 - R_5$ son cada uno H, y X^- se selecciona de cloruro, acetato, formiato y trifluoroacetato.

9. Un método según cualquier reivindicación precedente, en el que el compuesto de fórmula (II) se prepara al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que

n, m, Y y $R_1 - R_5$ son como se definen en las reivindicaciones precedentes; y

R_6 , R_7 y R_8 , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno independientemente un grupo protector de hidroxilo; con un agente de desprotección;

para formar el compuesto de fórmula (II).

10. Un método según la reivindicación 9, en el que R_6 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente un grupo protector

de tipo éster, un grupo protector de tipo éter o un grupo protector de tipo sililo.

11. Un método según la reivindicación 9 o 10, en el que los restos R_6 , R_7 y R_8 se seleccionan de acetilo sustituido y no sustituido y benzoílo sustituido y no sustituido;

5 en el que, opcionalmente, al menos dos de R_6 , R_7 y R_8 se seleccionan de acetilo no sustituido o benzoílo no sustituido;

en el que, más opcionalmente, R_6 , R_7 y R_8 comprenden cada uno acetilo no sustituido o benzoílo no sustituido y el agente de desprotección es una base, opcionalmente seleccionada de NH_3 , Na_2CO_3 y $NaOH$.

12. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que el agente de desprotección es un ácido o una base.

10 13. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente prótico o aprótico o una combinación de los mismos.

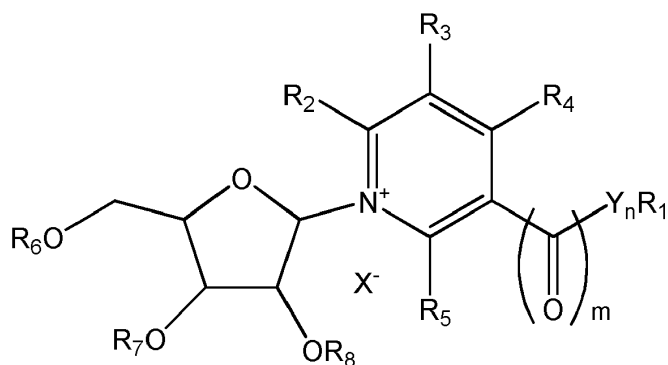
14. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que en el compuesto de fórmula (III),

n es 0, m es 1, R_1 es NH_2 , $R_2 - R_5$ son cada uno H, y $R_6 - R_8$ son cada uno acetilo; o

n es 1, Y es O, m es 1, R_1 es etilo, $R_2 - R_5$ son cada uno H, y $R_6 - R_8$ son cada uno acetilo; o

15 n es 0, m es 1, R_1 es NH_2 , $R_2 - R_5$ son cada uno H, y $R_6 - R_8$ son cada uno benzoílo.

15. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en el que el compuesto de fórmula (III) se prepara al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

en la que

20 n , m , Y , $R_1 - R_8$ y X^- son como se definen en las reivindicaciones precedentes;

con un agente reductor,

una solución acuosa

y un disolvente orgánico,

para formar un compuesto de fórmula (III).

25 16. Un método según la reivindicación 15, en el que, cuando al menos dos de R_6 , R_7 y R_8 comprenden acetilo no sustituido, el disolvente orgánico se selecciona de diclorometano, 1,2-cloroetano, acetato de *n*-butilo, cloroformo y acetato de etilo, o una combinación de los mismos, más opcionalmente acetato de etilo.

30 17. Un método según la reivindicación 15, en el que, cuando al menos dos de R_2 , R_3 y R_4 comprenden benzoílo no sustituido, el disolvente orgánico se selecciona de tricloroetileno, tetracloruro de carbono, éter diisopropílico, tolueno, metil-*tert*-butil-éter, benceno y éter dietílico, o una combinación de los mismos, más opcionalmente éter dietílico.

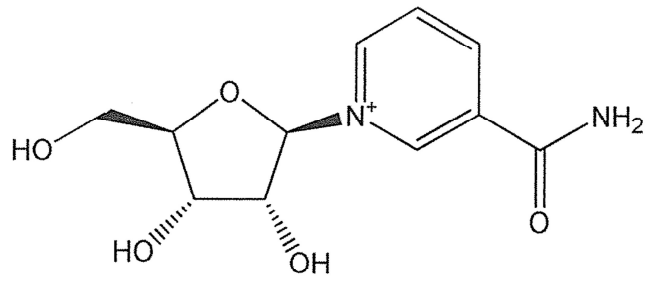
18. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en el que el agente reductor se selecciona de ditionito sódico o borohidruro sódico.

19. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en el que, en el compuesto de fórmula (IV),

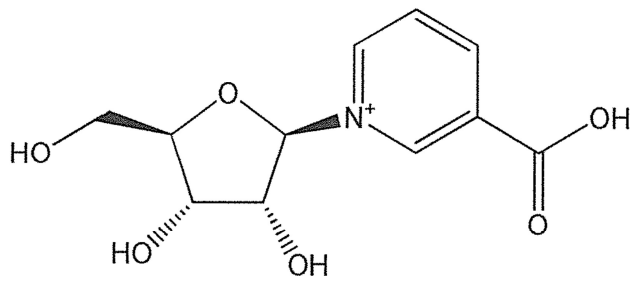
n es 0, m es 1, R_1 es NH_2 , $R_2 - R_5$ son cada uno H, $R_6 - R_8$ son cada uno acetilo y X^- es OTf^- ; o

ES 2 652 654 T3

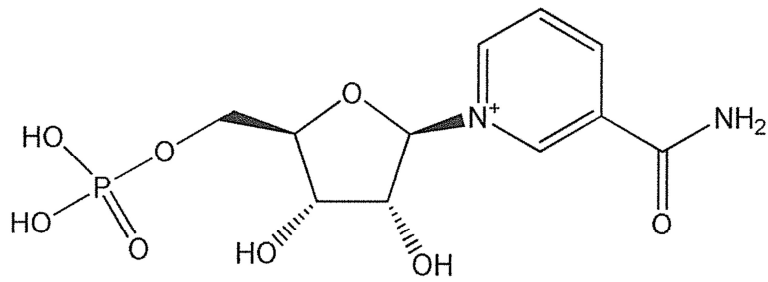
n es 1, Y es O, m es 1, R₁ es etilo, R₂ - R₅ son cada uno H, R₆ - R₈ son cada uno acetilo y X⁻ es ⁻OTf; o
n es 0, m es 1, R₁ es NH₂, R₂ - R₅ son cada uno H, y R₆ - R₈ son cada uno benzoílo y X⁻ es ⁻OTf.



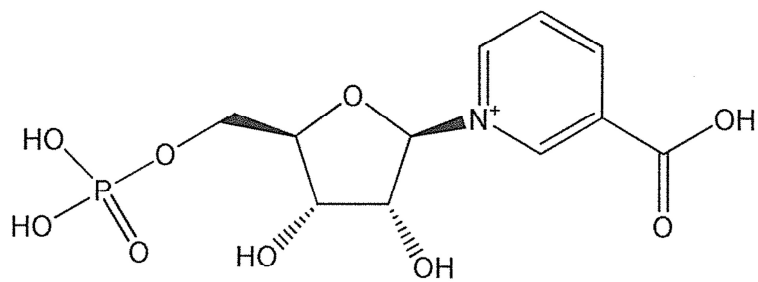
Ribósido de nicotinamida



Ribósido de nicotinato

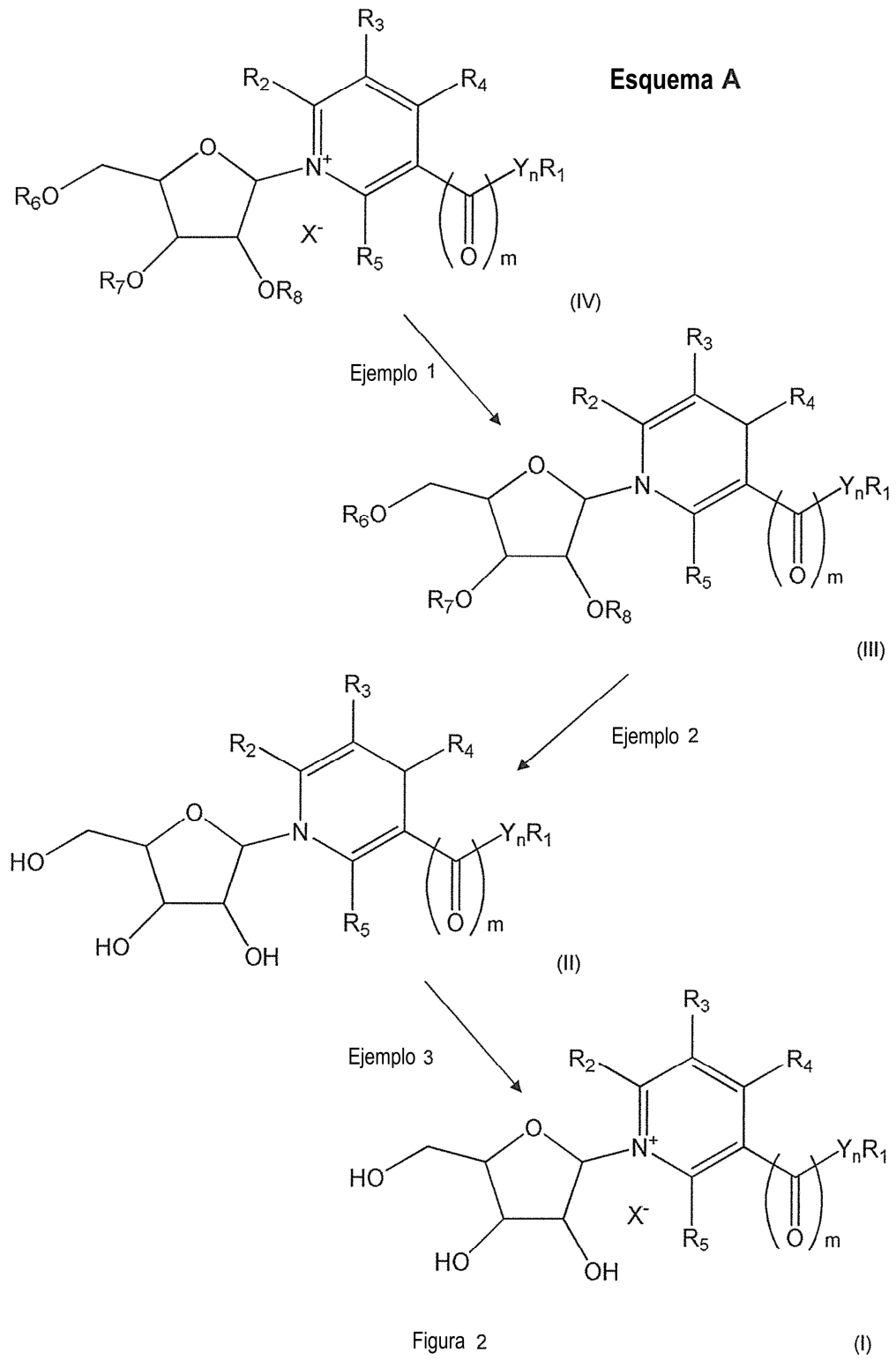


Mononucleótido de nicotinamida



Mononucleótido de nicotinato

Figura 1



Esquema B

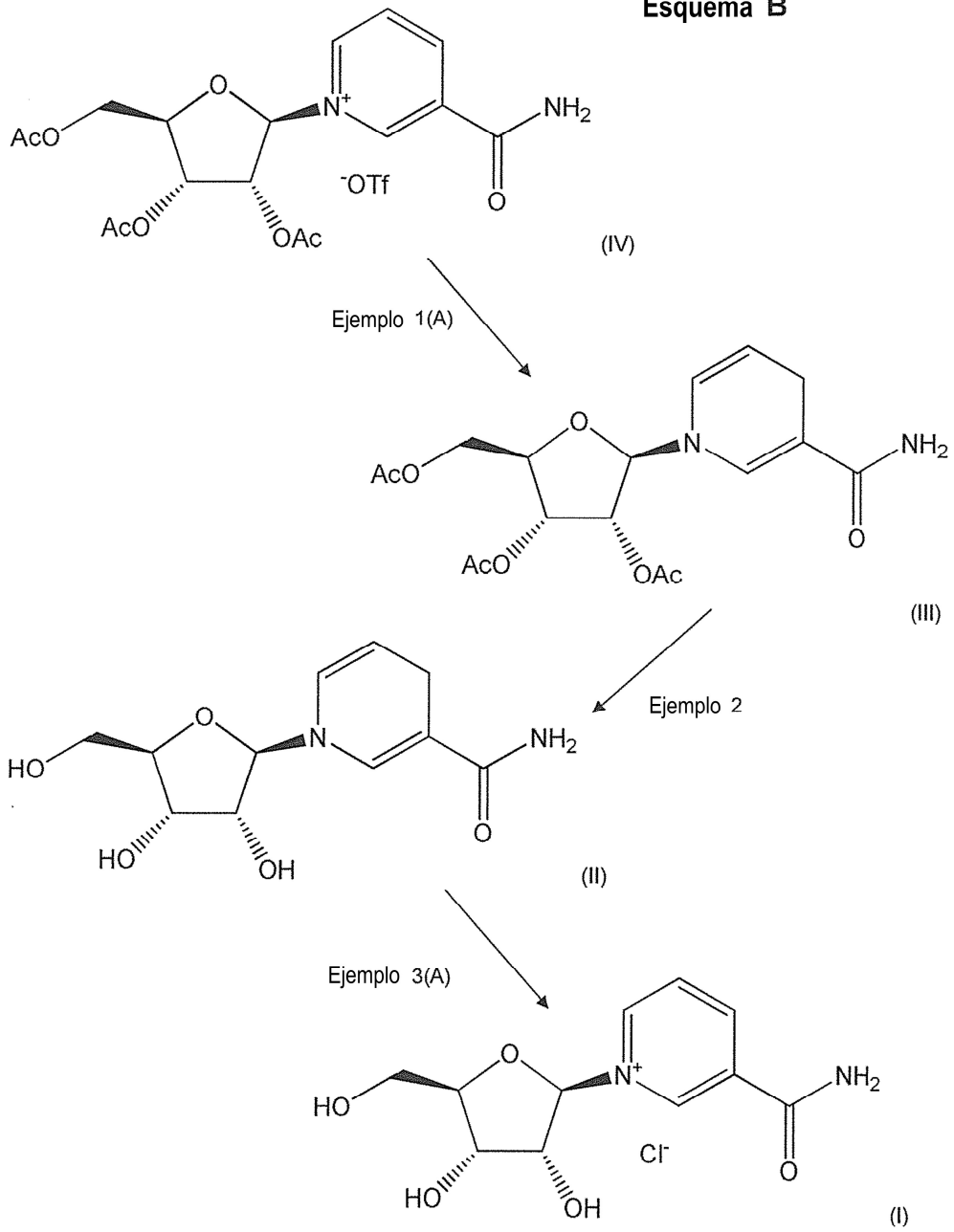
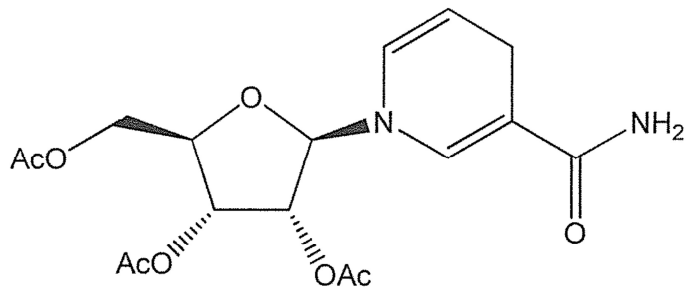
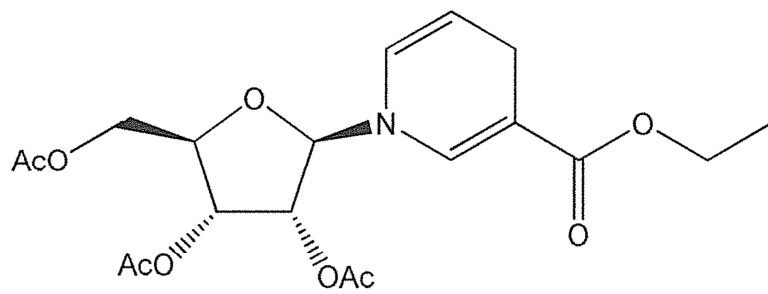


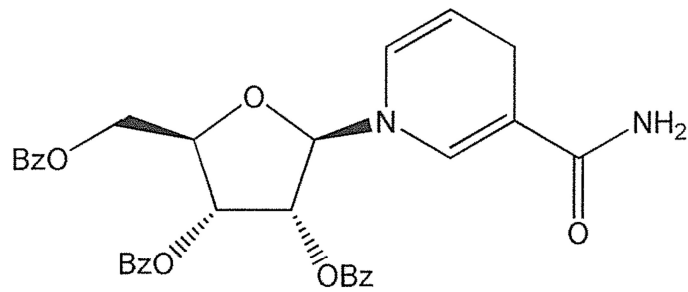
Figura 3



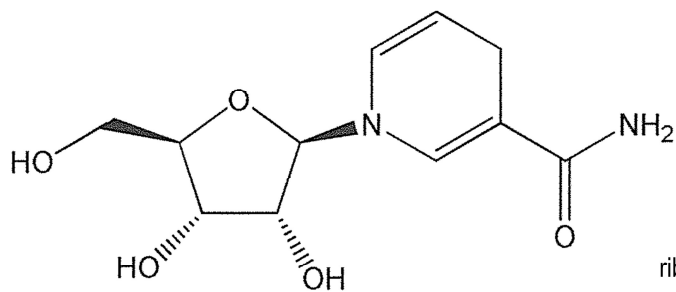
ribósido de triacetil-1,4-dihidronicotinamida



ribósido de triacetil-O-etil-1,4-dihidronicotinato



ribósido de tribenzoil-1,4-dihidronicotinamida



ribósido de nicotinamida reducido
(1-(β-D-ribofuranosil)-1,4-dihidronicotinamida)

Figura 4

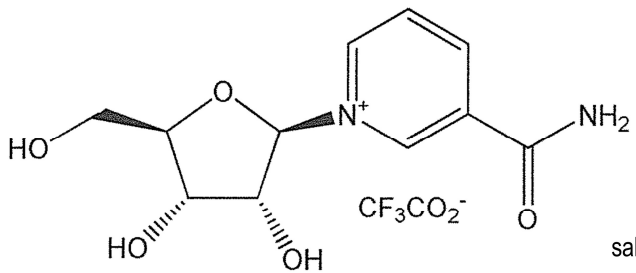
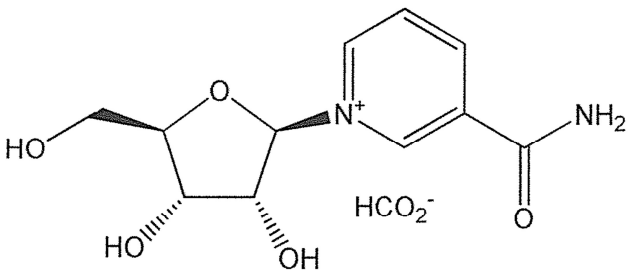
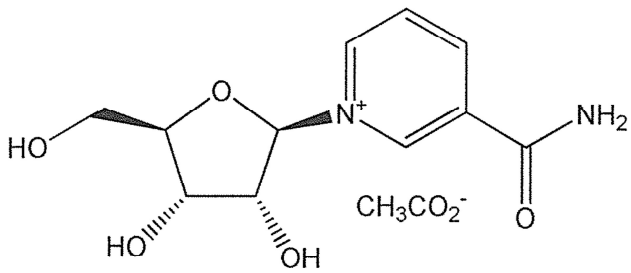
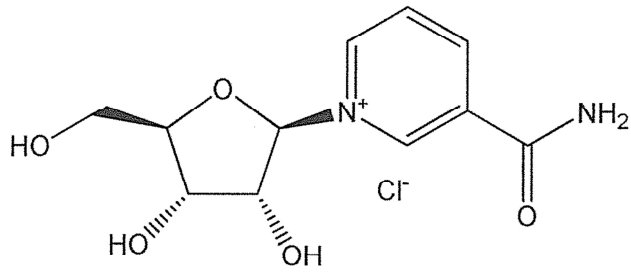


Figura 5