



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2010/08/12
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2011/02/17
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2017/05/09
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2012/02/13
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2010/051702
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2011/018587
(30) Priorité/Priority: 2009/08/14 (FR0903969)

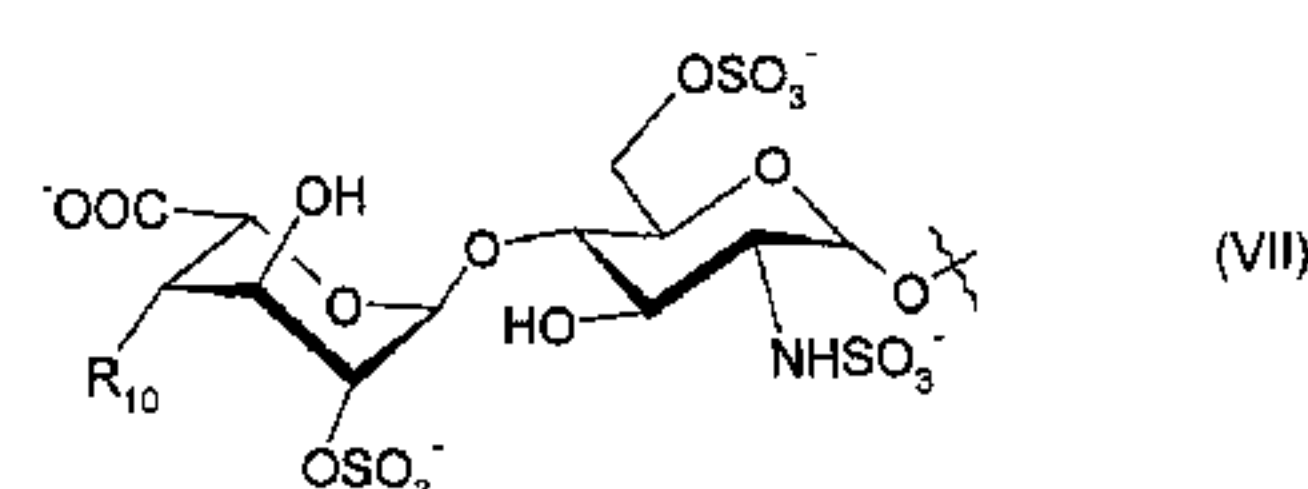
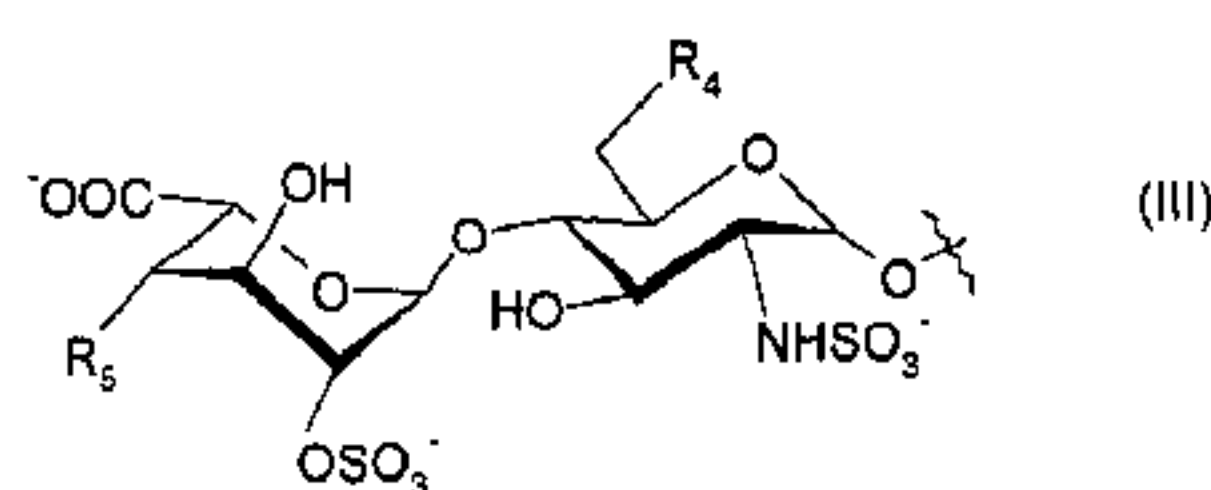
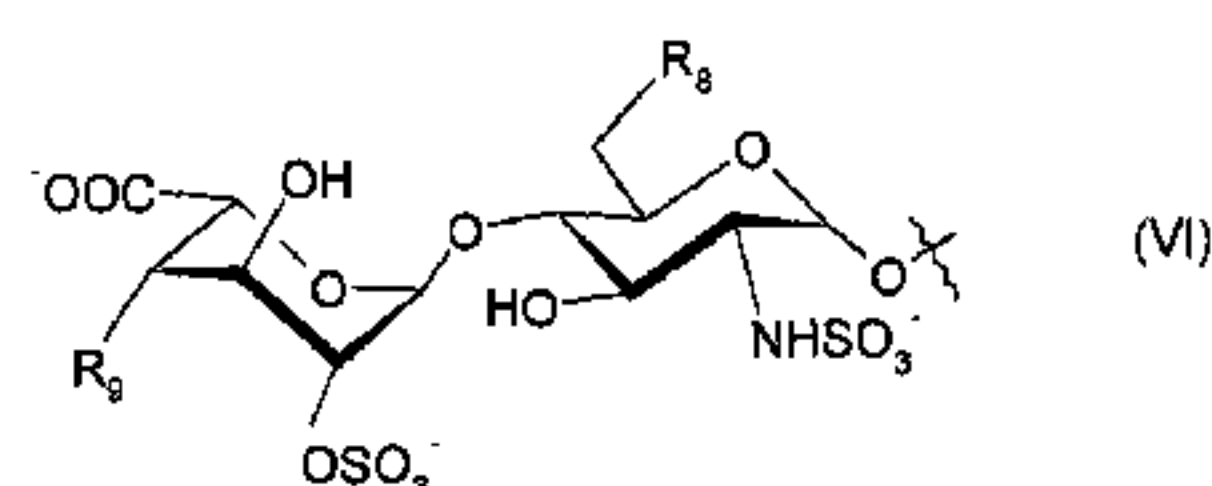
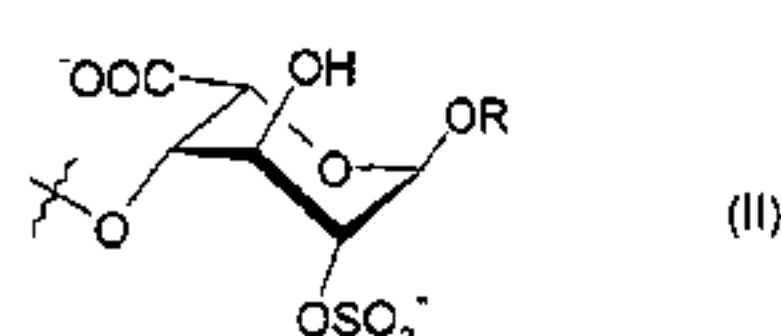
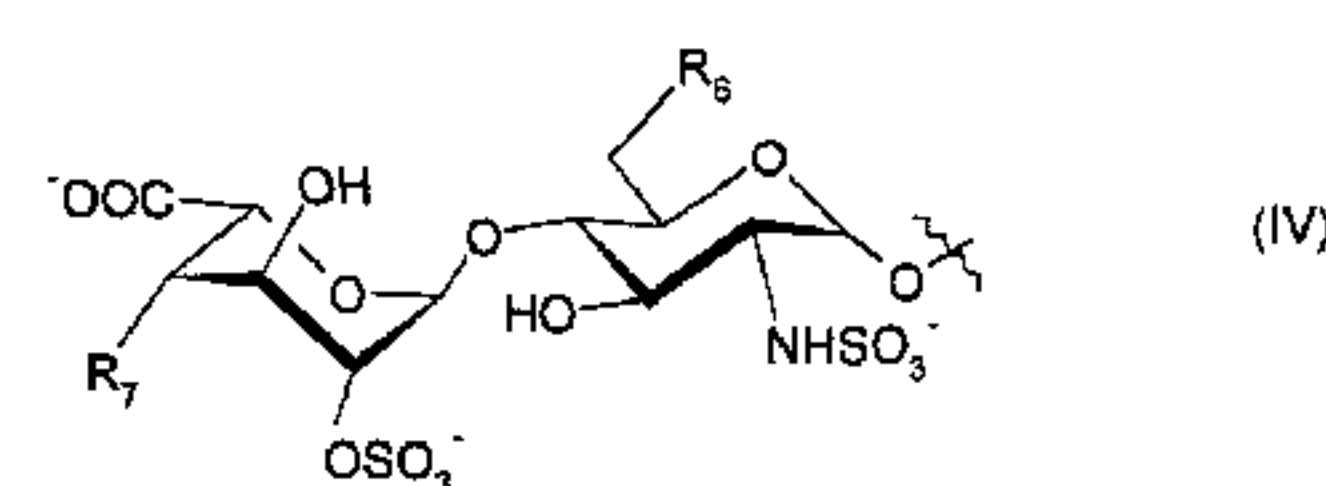
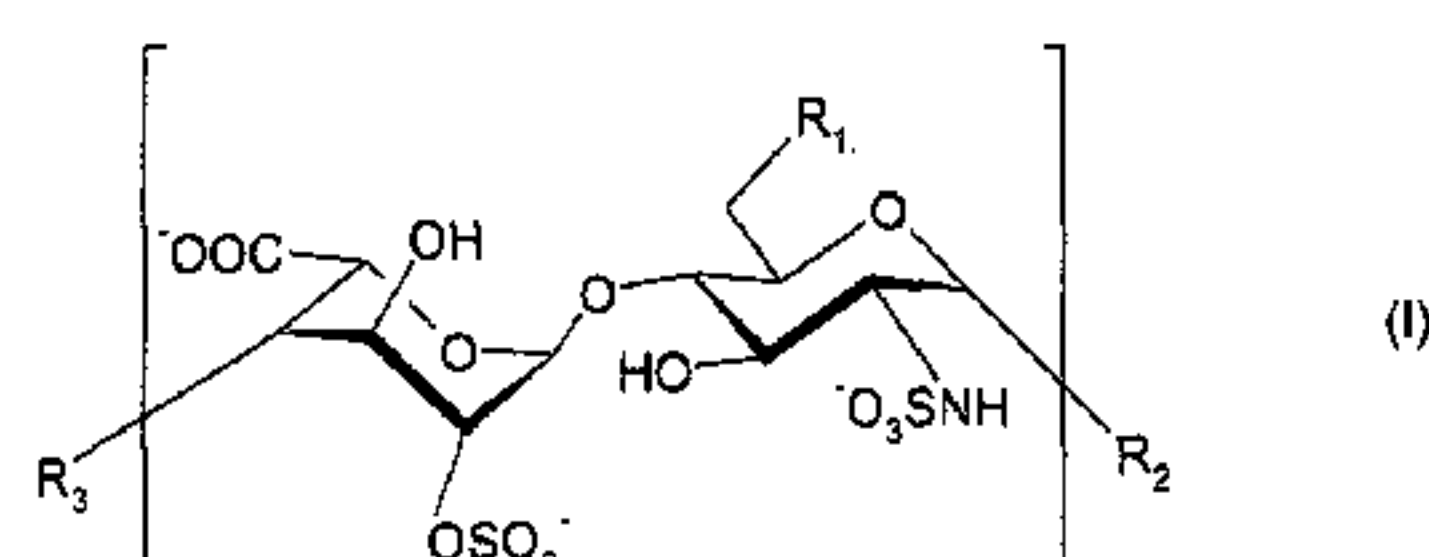
(51) Cl.Int./Int.Cl. *C08B 37/00* (2006.01),
A61K 31/737 (2006.01), *C07H 11/00* (2006.01),
C07H 15/00 (2006.01), *C07H 15/203* (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:
DUCHAUSOY, PHILIPPE, FR;
FONS, PIERRE, FR;
FROIDBISE, ALEXANDRE, FR

(73) Propriétaire/Owner:
SANOFI, FR

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : OLIGOSACCHARIDES N-SULFATES ACTIVATEURS DES RECEPTEURS DES FGFs, LEUR PREPARATION
ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE
(54) Title: FGF RECEPTOR-ACTIVATING N-SULFATE OLIGOSACCHARIDES, PREPARATION THEREOF, AND
THERAPEUTIC USE THEREOF



(57) Abrégé/Abstract:

Oligosaccharides N-sulfates activateurs des récepteurs des FGFs, répondant à la formule (I); dans laquelle; R_1 , R_4 , R_6 et R_8 représentent des groupes $-\text{OSO}_3^-$ ou hydroxyle, R_2 représente un groupe -O-alkyle ou un monosaccharide de formule (II), R_3



(57) Abrégé(suite)/Abstract(continued):

représente un disaccharide de formule (III), R_5 représente un disaccharide de formule (IV), R_7 représente un groupe hydroxyle ou un disaccharide de formule (VI) : R_9 représente un groupe hydroxyle ou -O-alkyle ou un disaccharide de formule (VII), où R_{10} représente un groupe -O-alkyle : Leur préparation et leur application en thérapeutique.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
17 février 2011 (17.02.2011)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2011/018587 A3

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 31/737 (2006.01) C07H 13/12 (2006.01)
C08B 37/00 (2006.01) C07H 15/203 (2006.01)
C07H 13/04 (2006.01)

sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2010/051702

(22) Date de dépôt international :

12 août 2010 (12.08.2010)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0903969 14 août 2009 (14.08.2009) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **Sanofi-aventis** [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
DUCHAUSOY, Philippe [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **FONS, Pierre** [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **FROIDBISE, Alexandre** [FR/FR]; c/o(74) Mandataire : **BOURON, Estelle**; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

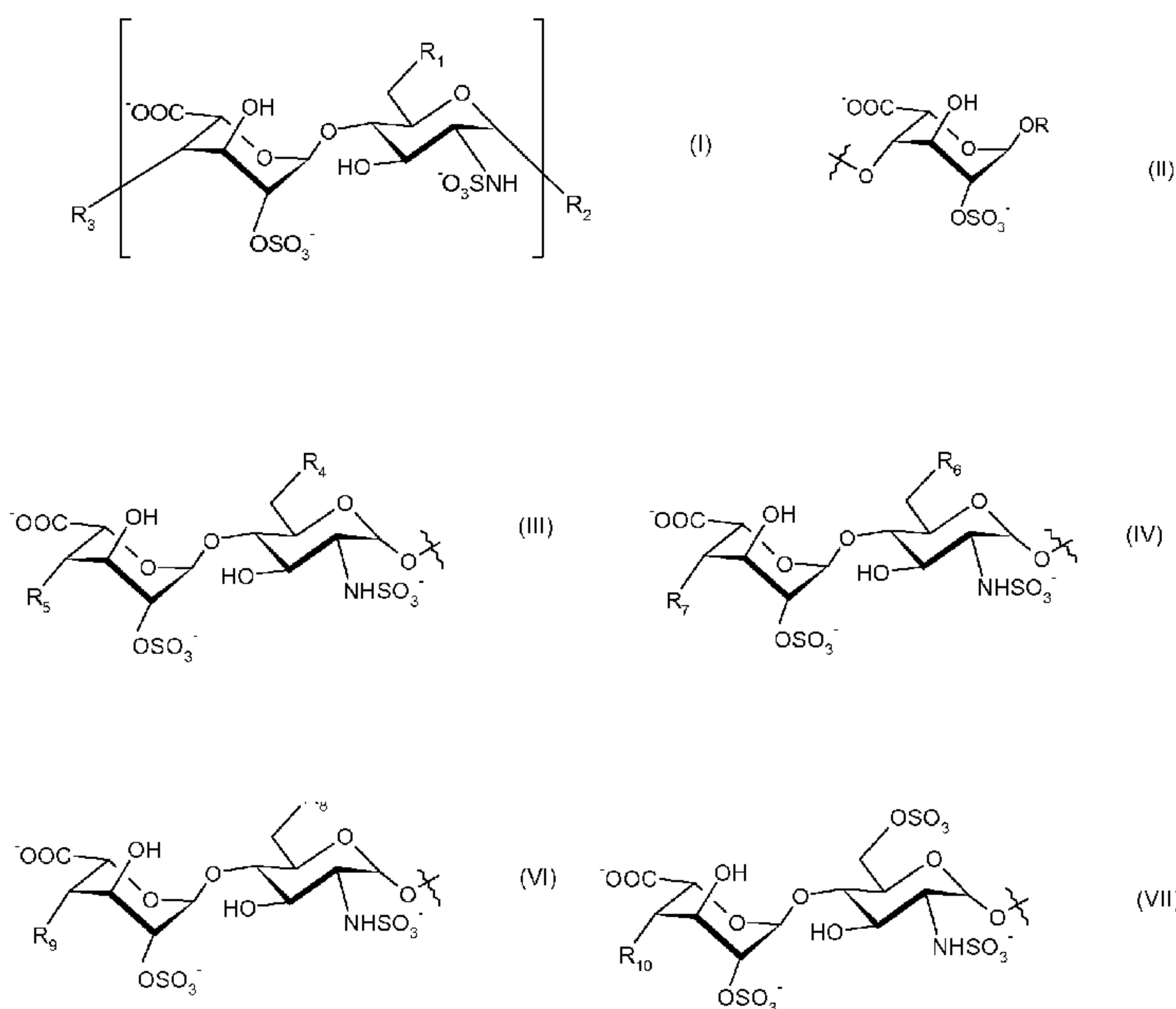
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : FGF RECEPTOR-ACTIVATING N-SULFATE OLIGOSACCHARIDES, PREPARATION THEREOF, AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : OLIGOSACCHARIDES N-SULFATES ACTIVATEURS DES RECEPTEURS DES FGFs, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE



(57) Abstract : The invention relates to FGF receptor-activating N-sulfate oligosaccharides having Formula (I), wherein R₁, R₄, R₆, and R₈ are -OSO₃⁻ or hydroxyl groups, R₂ is an -O-alkyl group or a monosaccharide having Formula (II), R₃ is a disaccharide having Formula (III), R₅ is a disaccharide having Formula (IV), R₇ is a hydroxyl group or a disaccharide having Formula (VI), and R₉ is a hydroxyl or -O-alkyl group or a disaccharide having Formula (VII), where R₁₀ is an -O-alkyl group. The invention further relates to the preparation of said oligosaccharides and to the therapeutic use thereof.

(57) Abrégé : Oligosaccharides N-sulfates activateurs des récepteurs des FGFs, répondant à la formule (I); dans laquelle; R₁, R₄, R₆ et R₈ représentent des groupes -OSO₃⁻ ou hydroxyle, R₂ représente un groupe -O-alkyle ou un monosaccharide de formule (II), R₃ représente un disaccharide de formule (III), R₅ représente un disaccharide de formule (IV), R₇ représente un groupe hydroxyle ou un disaccharide de formule

(VI) : R₉ représente un groupe hydroxyle ou -O-alkyle ou un disaccharide de formule (VII), où R₁₀ représente un groupe -O-alkyle : Leur préparation et leur application en thérapeutique.

WO 2011/018587 A3

WO 2011/018587 A3



Publiée :

- *avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))*
- *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))*

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale :

7 juillet 2011

OLIGOSACCHARIDES N-SULFATES ACTIVEURS DES RECEPTEURS DES FGFs, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

La présente invention se rapporte à des oligosaccharides N-sulfatés agonistes
5 du système FGFs/FGFRs, à leur préparation et à leur application en thérapeutique.

L'angiogenèse est un processus de génération de nouveaux vaisseaux
capillaires. Lors de l'obstruction d'un vaisseau sanguin, l'angiogenèse, associée à
l'artériogenèse (dilatation des capillaires), améliore la revascularisation de la zone
10 obstruée. Il a été montré *in vitro* et *in vivo* que plusieurs facteurs de croissance, tels que
les Fibroblast Growth Factors (FGFs), stimulent le processus de néovascularisation.

Les FGFs sont une famille de 23 membres. Le FGF2 (ou FGF basique) est une
protéine de 18 kDa. Le FGF2 induit au niveau des cellules endothéliales en culture leur
15 prolifération, leur migration et la production de protéases. *In vivo*, le FGF2 favorise les
phénomènes de néovascularisation. Le FGF2 interagit avec les cellules endothéliales
par l'intermédiaire de deux classes de récepteurs, les récepteurs de haute affinité à
activité tyrosine kinase (FGFRs) et les récepteurs de basse affinité de type héparane
sulfate protéoglycane (HSPG).

20

Il est connu que les récepteurs de la surface cellulaire à activité tyrosine kinase
s'associent sous forme de dimère à un complexe formé de deux molécules de ligand et
à une molécule d'héparane sulfate. La formation de ce complexe permet de déclencher
une cascade de signaux intracellulaires aboutissant à l'activation de la prolifération et de
25 la migration cellulaire, deux processus clé impliqués dans l'angiogenèse.

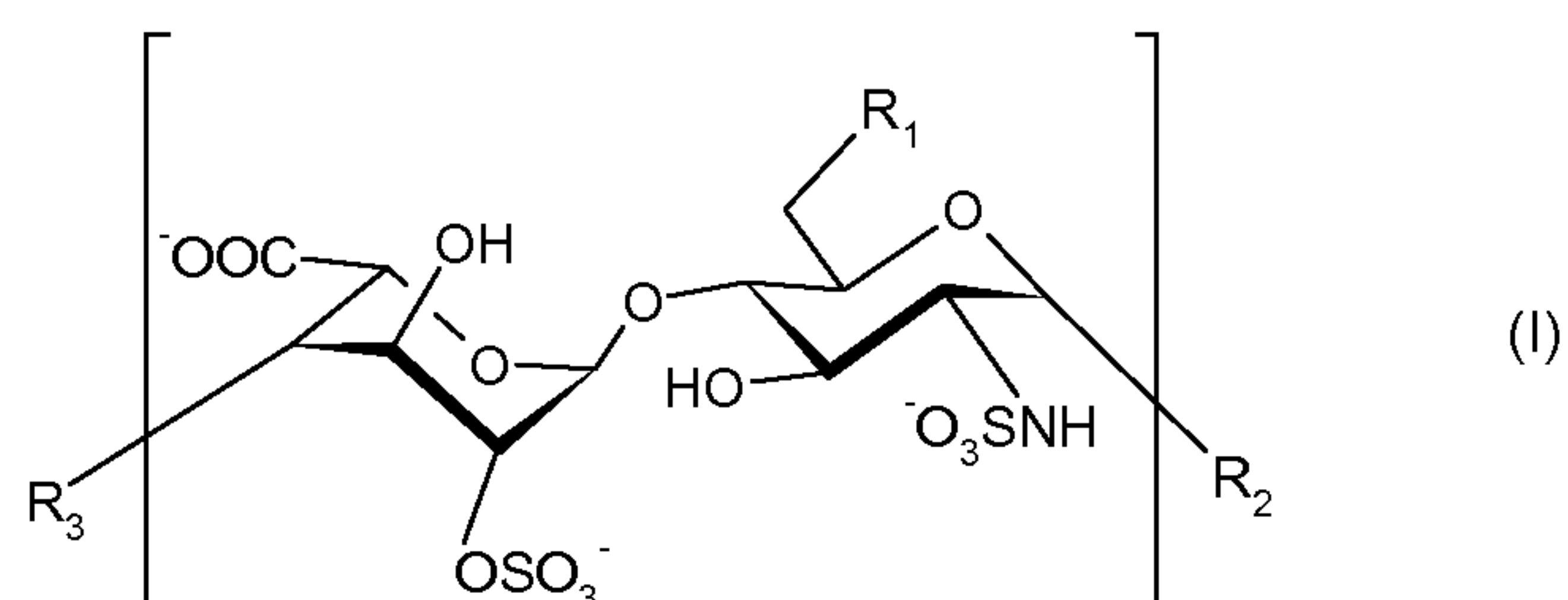
Ainsi, le FGF2 et ses récepteurs représentent des cibles très pertinentes pour
les thérapies visant à activer ou à inhiber les processus d'angiogenèse.

30 Des oligosaccharides de synthèse ont également fait l'objet d'études
d'interactions avec les récepteurs des FGFs et ont montré leurs effets inhibiteurs de la
liaison du FGF-2 à son récepteur sur les cellules musculaires lisses, avec une IC50 de
16 µg/mL, ainsi qu'une inhibition de la prolifération de ces cellules induites par le FGF-2,
avec une IC50 d'environ 23 µg/mL (C. Tabeur *et al.*, *Bioorg. & Med. Chem.*, 1999, 7,
35 2003-2012 ; C. Noti *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2006, 12, 8664-8686).

Nous avons maintenant trouvé de nouveaux composés oligosaccharidiques de synthèse capables de faciliter la formation du complexe FGF/FGFRs et de favoriser ainsi la survie des cellules endothéliales *in vitro* et d'augmenter la formation de néo-vaisseaux *in vitro* et *in vivo*.

5

La présente invention a pour objet de nouveaux composés oligosaccharidiques répondant à la formule (I) :



10

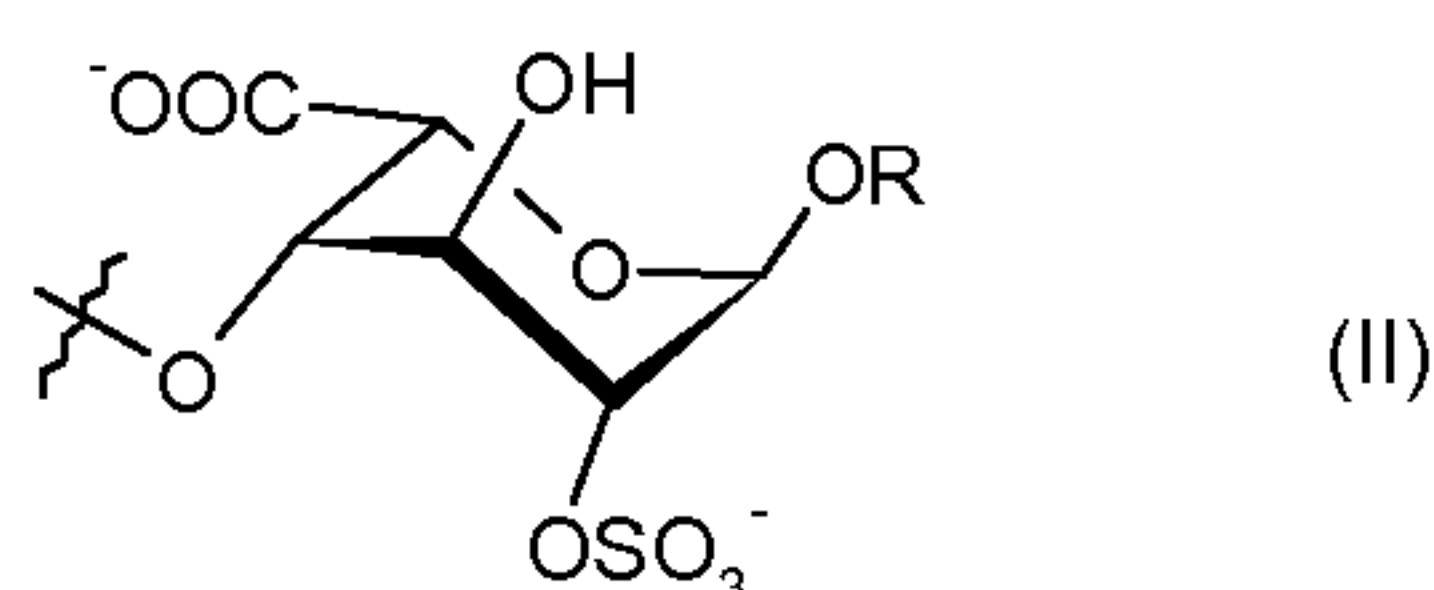
dans laquelle :

- R₁ représente un groupe -OSO₃⁻ ou groupe hydroxyle,

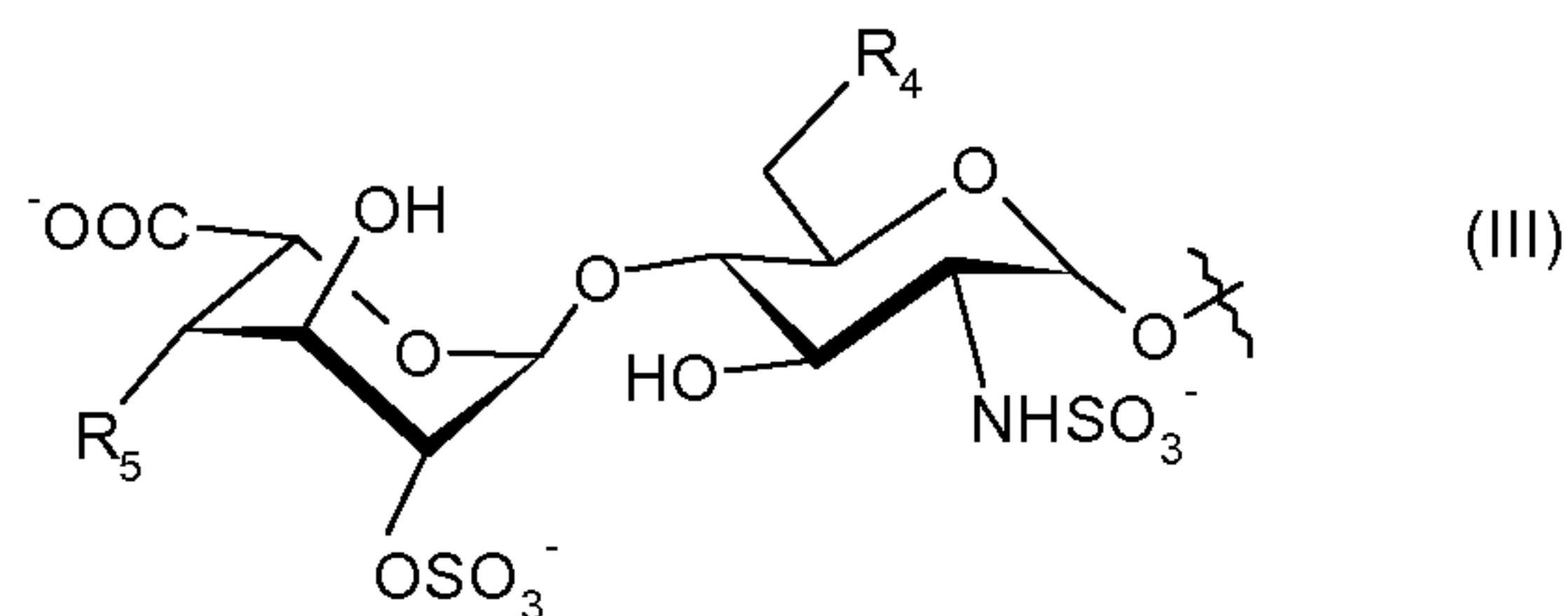
- R₂ représente soit un groupe -O-alkyle, soit un monosaccharide de formule (II),

où R représente un groupe alkyle :

15



- R₃ représente un disaccharide de formule (III) :



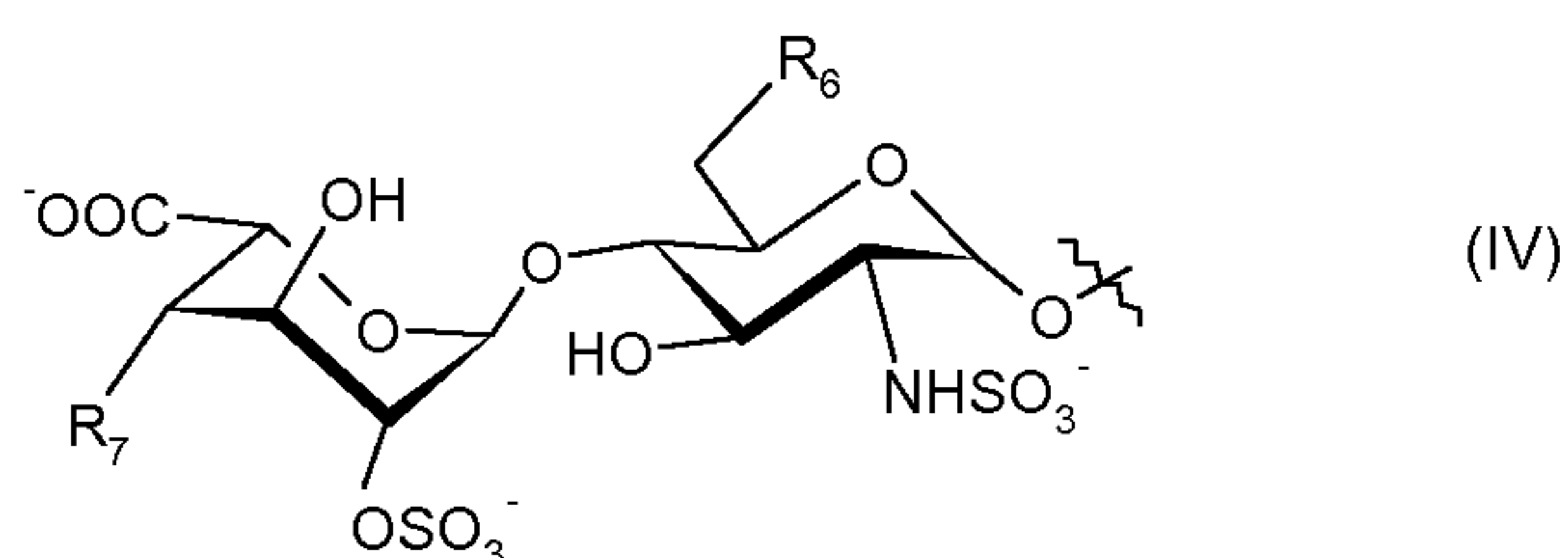
20

dans laquelle :

- R₄ représente un groupe -OSO₃⁻ ou un groupe hydroxyle,

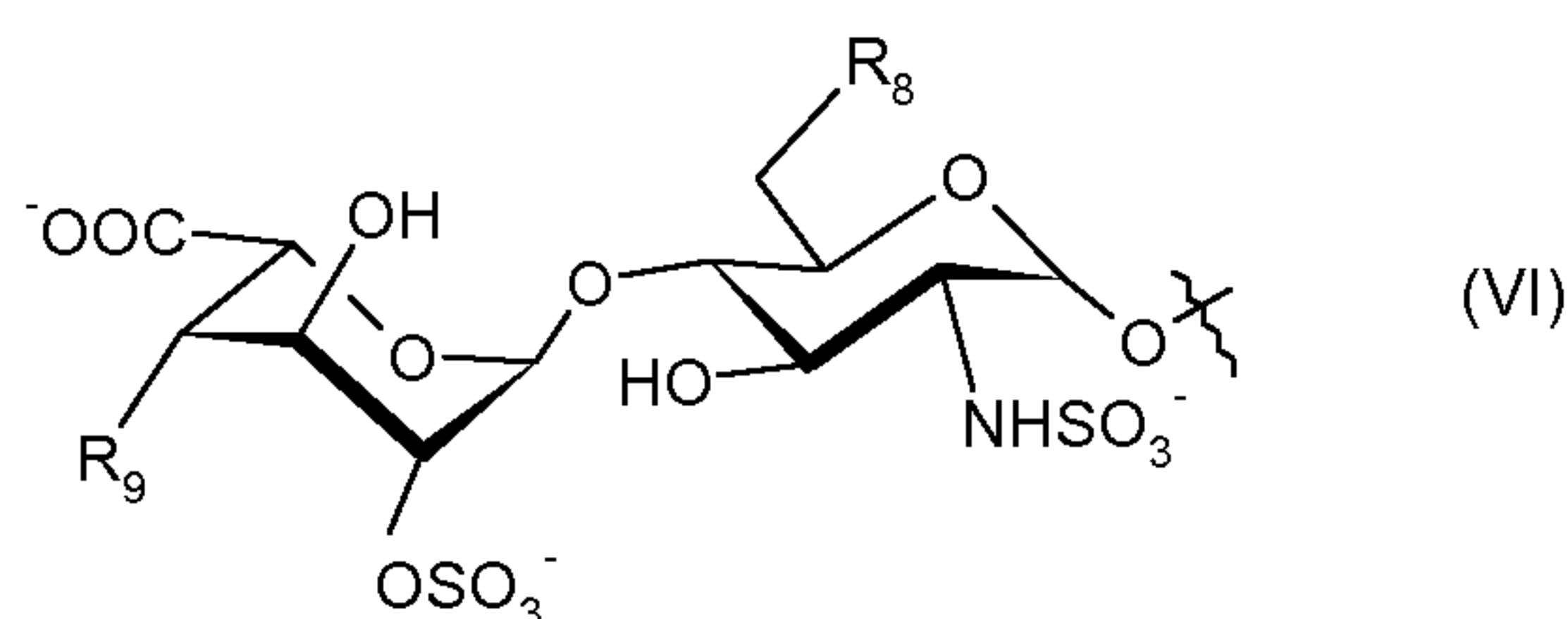
- R₅ représente un disaccharide de formule (IV) :

3



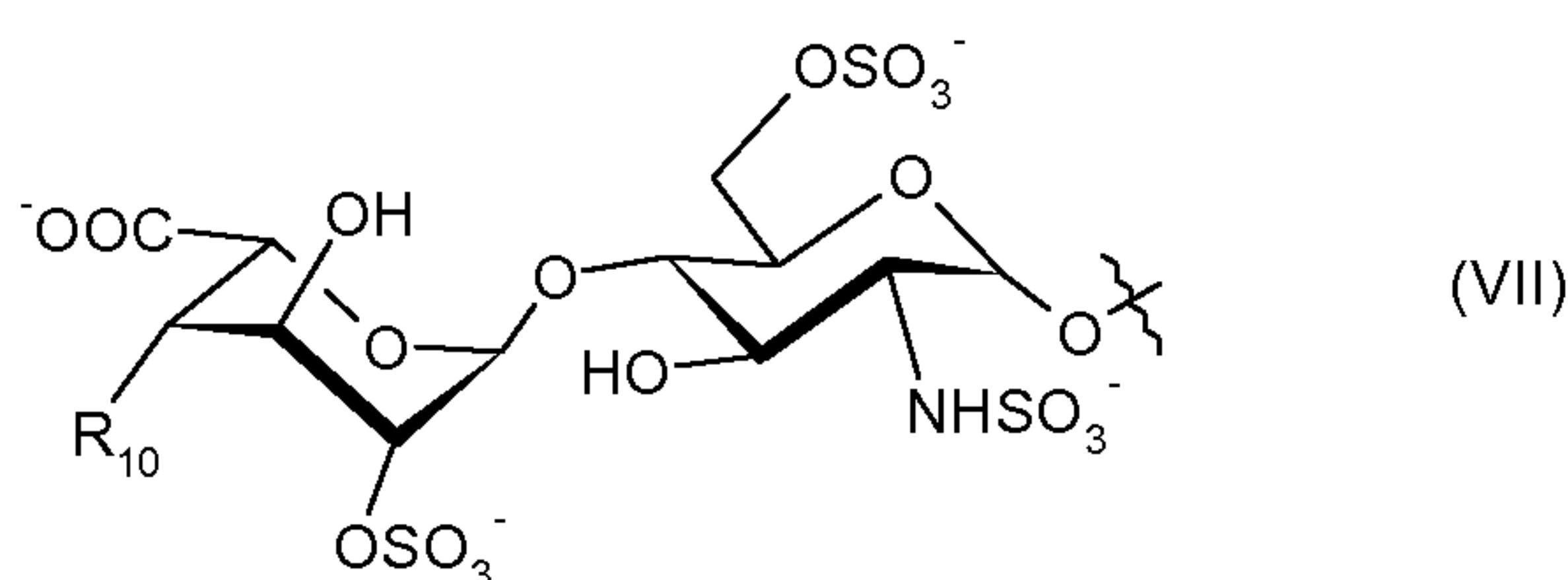
dans laquelle :

- R₆ représente un groupe -OSO₃⁻ ou un groupe hydroxyle,
- R₇ représente soit un groupe hydroxyle, soit un disaccharide de formule (VI) :



dans laquelle :

- R₈ représente un groupe -OSO₃⁻ ou un groupe hydroxyle,
- R₉ représente soit un groupe hydroxyle, soit un groupe -O-alkyle, soit un disaccharide de formule (VII) :



dans laquelle R₁₀ représente un groupe -O-alkyle,

à la condition que : R₉ représente un groupe hydroxyle ou un groupe -O-alkyle lorsque R₂ représente un monosaccharide de formule (II) telle que définie ci-dessus ; R₇ représente un disaccharide de formule (VI) telle que définie ci-dessus lorsque R₂ représente un groupe -O-alkyle ; et R₁, R₄, R₆ et R₈ ne représentent pas simultanément des groupes hydroxyles.

Dans le cadre de la présente invention, et sauf mention différente dans le texte, on entend par « groupe alkyle » un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone. A titre d'exemples, on peut citer les groupes

méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle et *tert*-butyle. Dans les composés selon l'invention, y compris dans chacun des sous-groupes de composés qui seront définis dans ce qui suit, les groupes alkyles représentent avantageusement des groupes méthyles, sauf pour les substituants R_9 et R_{10} , dans lesquels les radicaux alkyles des groupes -O-alkyles représentent avantageusement des groupes propyles.

Les composés selon l'invention sont des oligosaccharides de synthèse, c'est-à-dire qu'il s'agit de composés obtenus par synthèse totale à partir de synthons intermédiaires, comme cela sera décrit en détail dans ce qui suit. A ce titre ils diffèrent d'oligosaccharides obtenus par dépolymérisation ou isolement à partir de mélanges complexes de polysaccharides, de type héparines ou héparines de bas poids moléculaires. Notamment, les composés selon l'invention présentent une structure bien déterminée résultant de leur synthèse chimique et se présentent sous forme d'oligosaccharides purs, c'est-à-dire exempts d'autres espèces oligosaccharidiques.

L'invention englobe les composés de formule (I) sous forme acide ou sous la forme de l'un quelconque de leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Dans la forme acide, les fonctions $-\text{COO}^-$ et $-\text{SO}_3^-$ sont respectivement sous forme $-\text{COOH}$ et $-\text{SO}_3\text{H}$.

On entend par sel pharmaceutiquement acceptable des composés de l'invention, un composé dans lequel une ou plusieurs des fonctions $-\text{COO}^-$ ou/et $-\text{SO}_3^-$ sont liées de façon ionique à un cation pharmaceutiquement acceptable. Les sels préférés selon l'invention sont ceux dont le cation est choisi parmi les cations des métaux alcalins, notamment le cation Na^+ .

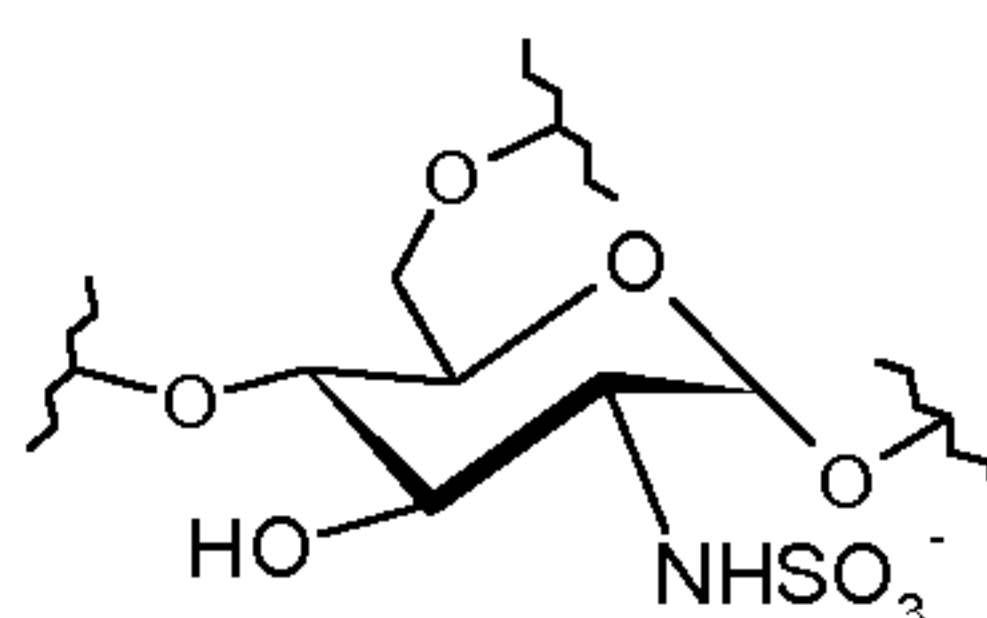
Les composés de la formule (I) selon l'invention comprennent également ceux dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène ou de carbone ont été remplacés par leur isotope radioactif, par exemple le tritium ou le carbone ^{14}C . De tels composés marqués sont utiles dans les travaux de recherche, de métabolisme ou de pharmacocinétique, en tant que ligands dans les essais biochimiques.

Dans la formule (I) des composés selon la présente invention, il est entendu que :

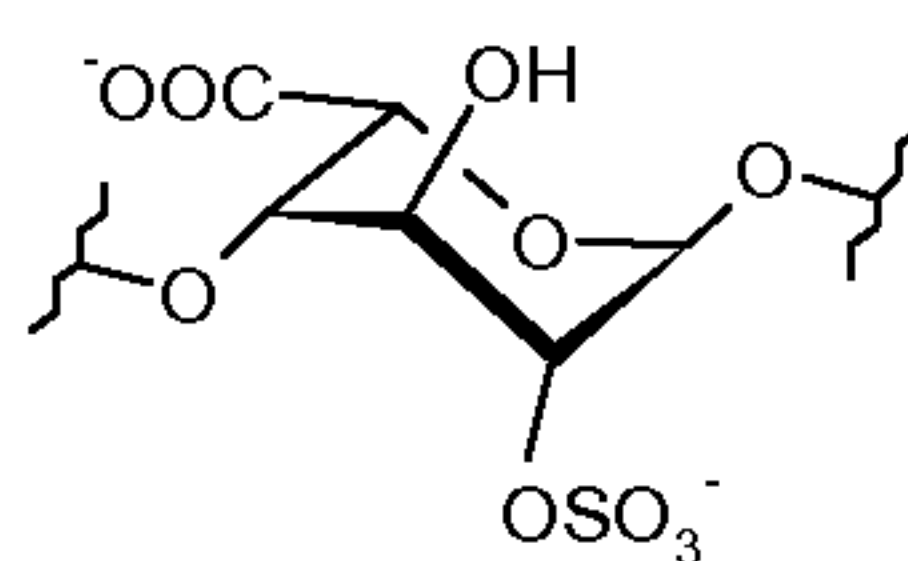
- le monosaccharide de formule (II) est lié à l'unité disaccharidique représentée dans la formule (I) par l'atome d'oxygène situé en position 4 de son unité acide uronique,

- le disaccharide de formule (III) est lié à l'unité disaccharidique représentée dans la formule (I) par l'atome d'oxygène situé en position 1 de son unité glucosamine,
- de même, le disaccharide de formule (IV) est lié au disaccharide de formule (III) par l'atome d'oxygène situé en position 1 de son unité glucosamine,
- 5 - de même, le disaccharide de formule (VI) est lié au disaccharide de formule (IV) par l'atome d'oxygène situé en position 1 de son unité glucosamine,
- de même, le disaccharide de formule (VII) est lié au disaccharide de formule (VI) par l'atome d'oxygène situé en position 1 de son unité glucosamine.

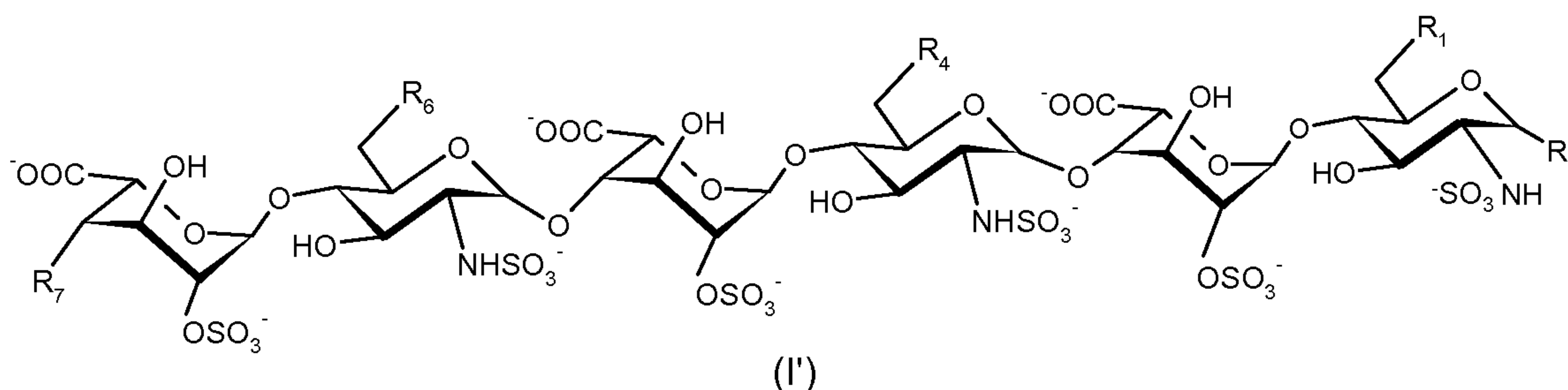
10 On entend par « unité glucosamine » l'unité monosaccharidique de formule suivante :



15 L'autre type d'unité saccharidique présente dans les composés selon l'invention est un acide uronique, plus précisément un acide iduronique, répondant à la formule suivante :



20 Ainsi, les composés de formule (I) selon l'invention peuvent également être représentés selon la formule (I') comme suit, dans laquelle se succèdent les unités iduroniques et les unités glucosamines et dans laquelle R_1 , R_2 , R_4 , R_6 et R_7 sont tels que définis précédemment :



25 En fonction des significations de R_2 et R_7 , les oligosaccharides selon l'invention peuvent donc comporter de 7 à 10 unités saccharidiques.

Parmi les composé de formule (I)/(I') objets de l'invention, on peut citer ceux dans lesquels :

- R₁, R₃, R₄, R₅ et R₆ sont tels que définis précédemment,
- R₂ représente un monosaccharide de formule (II) telle que définie
5 précédemment, et
- R₇ représente un groupe hydroxyle.

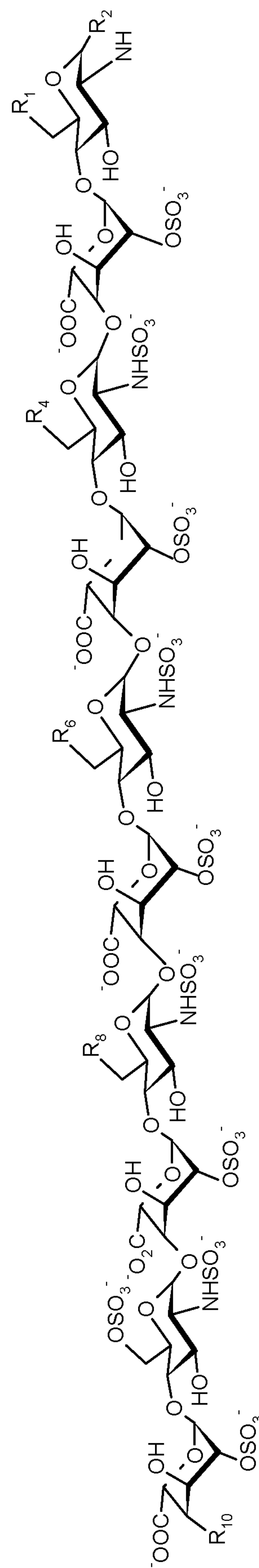
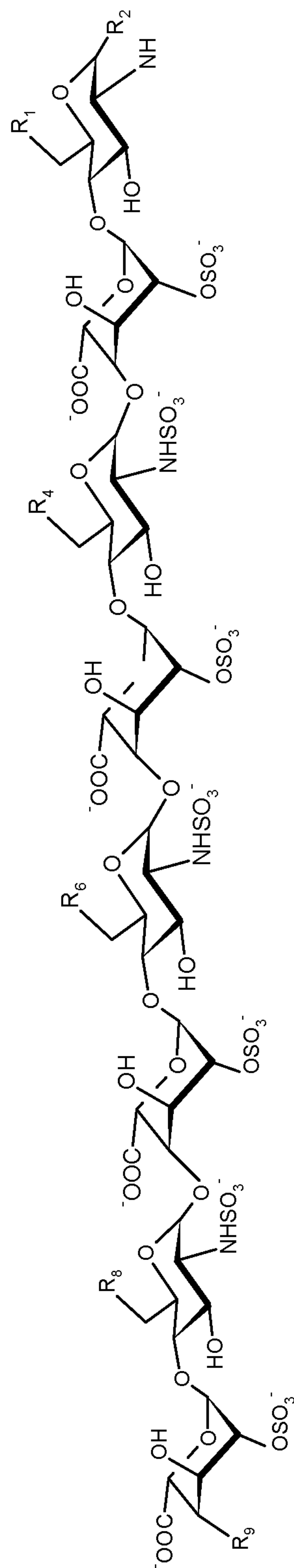
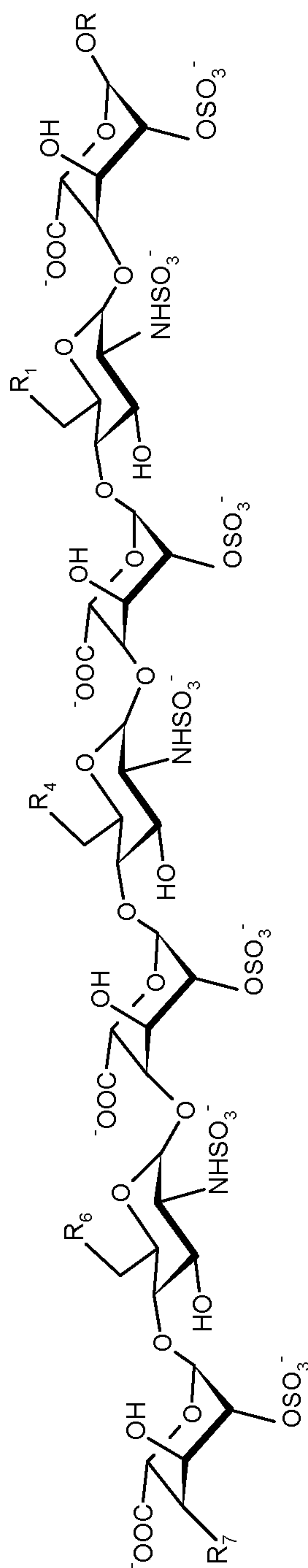
De tels composés sont des heptasaccharides. Ils répondent à la formule (I-1) ci-après, dans laquelle R₇ représente un groupe hydroxyle et R, R₁, R₄ et R₆ sont tels
10 que définis précédemment, et se présentent sous forme acide ou sous la forme de l'un quelconque de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les composé de formule (I)/(I') objets de l'invention, on peut citer un sous-
groupe de composés dans lequel R₂ représente un groupe -O-alkyle.
15

De tels composés sont des octasaccharides ou des décasaccharides. Ils répondent à la formule (I-2) ci-après, dans laquelle R₁, R₄, R₆, R₈ et R₉ sont tels que définis précédemment et R₂ représente un groupe -O-alkyle, et se présentent sous forme acide ou sous la forme de l'un quelconque de leurs sels pharmaceutiquement
20 acceptables.

Parmi les composé de formule (I)/(I') objets de l'invention, on peut citer un sous-
groupe de composés dans lequel :
- R₂ représente un groupe -O-alkyle, et
25 - R₇ représente un disaccharide de formule (VI) telle que définie ci-dessus, dans laquelle R₉ représente un disaccharide de formule (VII) telle que définie ci-dessus.

De tels composés sont des décasaccharides. Ils répondent à la formule (I-3) ci-après, dans laquelle R₁, R₄, R₆, R₈ et R₁₀ sont tels que définis précédemment, et se
30 présentent sous forme acide ou sous la forme de l'un quelconque de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.



Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés dans lequel :

- R₂ représente un groupe -O-alkyle, et
- R₇ représente un disaccharide de formule (VI) telle que définie ci-dessus, dans laquelle R₉ représente soit un groupe hydroxyle, soit un groupe -O-alkyle.

De tels composés sont des octasaccharides et répondent à la formule (I-2) ci-dessus, dans laquelle R₁, R₄, R₆ et R₈ sont tels que définis précédemment, R₂ représente un groupe -O-alkyle et R₉ représente soit un groupe hydroxyle, soit un groupe -O-alkyle.

De façon avantageuse, les octasaccharides selon l'invention sont tels que R₉ représente un groupe -O-alkyle.

D'autres sous-groupes de composés selon l'invention peuvent présenter plusieurs des caractéristiques énoncées ci-dessus pour chacun des sous-groupes définis précédemment.

L'invention concerne notamment les oligosaccharides suivants :

20

- Méthyl (4-O-propyl-2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-[(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4))]₂-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranoside (**n° 1**) ;

- Méthyl (4-O-propyl-2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-[(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4))]₃-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranoside (**n° 2**) ;

-[Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-

35

désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-
 [(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-
 sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)]₂-2-O-sodium
 sulfonato- α -L-idopyranoside]-uronate de sodium (**n° 3**) ;

5

- Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-
 désoxy-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato-
 α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-
 glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-
 10 (1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-
 (1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-désoxy-6-O-
 sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranoside (**n° 4**) ;

- Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-
 15 désoxy-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato-
 α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium
 (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-
 idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-
 glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-
 20 (1 $\rightarrow$ 4)-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranoside
 (**n° 5**) ;

- Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-
 désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-
 25 O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-2-sodium
 (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-
 idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-
 glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-
 (1 $\rightarrow$ 4)-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranoside
 30 (**n° 6**) ;

- Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-
 désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)- (1 $\rightarrow$ 4)-
 (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-2-sodium

(sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium
 5 (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranoside (**n° 7**) ;

- Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium(sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-[(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium
 10 sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)]₂-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-(sulfonato)amino- α -D-glucopyranoside (**n° 8**) ;

- Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonato)amino- α -D-glucopyranosyl)-[(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)]₂-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-désoxy-2-sodium
 15 (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranoside (**n° 9**).

20

Dans son principe, le procédé de préparation des composés selon l'invention utilise des synthons de base di- ou oligosaccharidiques préparés comme précédemment rapporté dans la littérature. On se réfèrera notamment aux brevets ou demandes de brevet EP 0 300 099, EP 0 529 715, EP 0 621 282 et EP 0 649 854, ainsi qu'à la
 25 publication de C. Van Boeckel et M. Petitou parue dans *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1993, 32, 1671-1690. Ces synthons sont ensuite couplés les uns aux autres de façon à fournir un équivalent entièrement protégé d'un composé selon l'invention. Cet équivalent protégé est ensuite transformé en un composé selon l'invention. Dans les réactions de couplage évoquées ci-dessus, un di- ou oligosaccharide "donneur", activé sur son
 30 carbone anomère, réagit avec un di- ou oligosaccharide "accepteur", possédant un hydroxyle libre.

La présente invention concerne donc un procédé pour la préparation des composés de formule (I)/(I') caractérisé en ce que :

- dans une première phase, un équivalent complètement protégé du composé (I) désiré est synthétisé,

- dans une seconde phase, les groupes groupes -COO^- et -OSO_3^- sont introduits et/ou démasqués,

- 5 - dans une troisième phase, on déprotège l'ensemble du composé, et
 - dans une quatrième phase, les groupements N-sulfates sont introduits.

La synthèse de l'équivalent complètement protégé du composé (I) désiré est réalisée selon des réactions bien connues de l'Homme de l'art, en utilisant les méthodes
10 pour la synthèse d'oligosaccharides (par exemple G.J. Boons, *Tetrahedron* (1996), 52, 1095-1121 et demandes de brevets WO 98/03554 et WO 99/36443), dans lesquelles un oligosaccharide donneur de liaison glycosidique est couplé avec un oligosaccharide accepteur de liaison glycosidique pour conduire à un autre oligosaccharide dont la taille est égale à la somme des tailles des deux espèces réactives. Cette séquence est
15 répétée jusqu'à l'obtention du composé de formule (I)/(I'), éventuellement sous forme protégée. La nature et le profil de la charge du composé final désiré déterminent la nature des entités chimiques utilisées dans les différentes étapes de la synthèse, selon les règles bien connues de l'Homme de l'art. On pourra se référer par exemple à C. Van Boeckel et M. Petitou, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1993), 32, 1671-1690 ou encore à
20 H. Paulsen, « Advances in selective chemical syntheses of complex oligosaccharides », *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1982), 21, 155-173.

Les composés de l'invention peuvent naturellement être préparés en utilisant différentes stratégies connues par l'Homme de l'art de la synthèse des oligosaccharides.
25 Le procédé décrit ci-dessus est le procédé préféré de l'invention. Toutefois, les composés de formule (I)/(I') peuvent être préparés par d'autres méthodes bien connues de la chimie des sucres, décrites par exemple dans « Monosaccharides, Their chemistry and their roles in natural products », P.M. Collins et R.J. Ferrier, J. Wiley & Sons (1995) et par G.J. Boons dans *Tetrahedron* (1996), 52, 1095-1121.

30

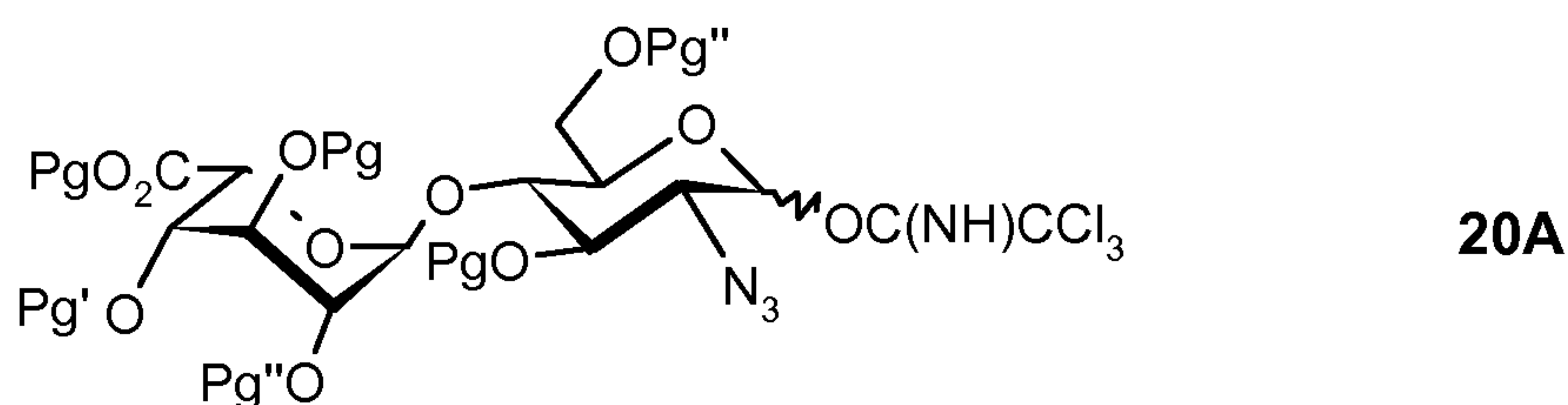
Les groupes protecteurs utilisés dans le procédé de préparation des composés de formule (I)/(I') sont ceux qui permettent, d'une part, de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxy ou une amine pendant une synthèse et, d'autre part, de régénérer la fonction réactive intacte en fin de synthèse. On utilise, pour la mise en œuvre du
35 procédé selon l'invention, les groupes protecteurs couramment utilisés dans la chimie des sucres, tels que décrits par exemple dans « Protective Groups in Organic Synthesis », Green *et al.*, 3rd Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York). Les groupes

protecteurs sont choisis par exemple parmi les groupes acétyl, halogénométhyle, benzoyl, lévulinyle, benzyle, allyle, *tert*-butyldiphénylsilyl (tBDPS).

Des groupes activateurs peuvent également être utilisés ; il s'agit de ceux classiquement utilisés en chimie des sucres, par exemple selon G.J. Boons, *Tetrahedron* (1996), 52, 1095-1121. Ces groupes activateurs sont choisis par exemple parmi les imidates et les thioglycosides.

Le procédé décrit ci-dessus permet d'obtenir les composés de l'invention sous forme de sels, avantageusement sous forme de sel de sodium. Pour obtenir les acides correspondants, les composés de l'invention sous forme de sels peuvent être mis en contact avec une résine échangeuse de cations sous forme acide. Les composés de l'invention sous forme d'acides peuvent être ensuite neutralisés par une base pour obtenir le sel souhaité. Pour la préparation des sels des composés de formule (I)/(I'), on peut utiliser toute base minérale ou organique donnant, avec les composés de formule (I)/(I'), des sels pharmaceutiquement acceptables.

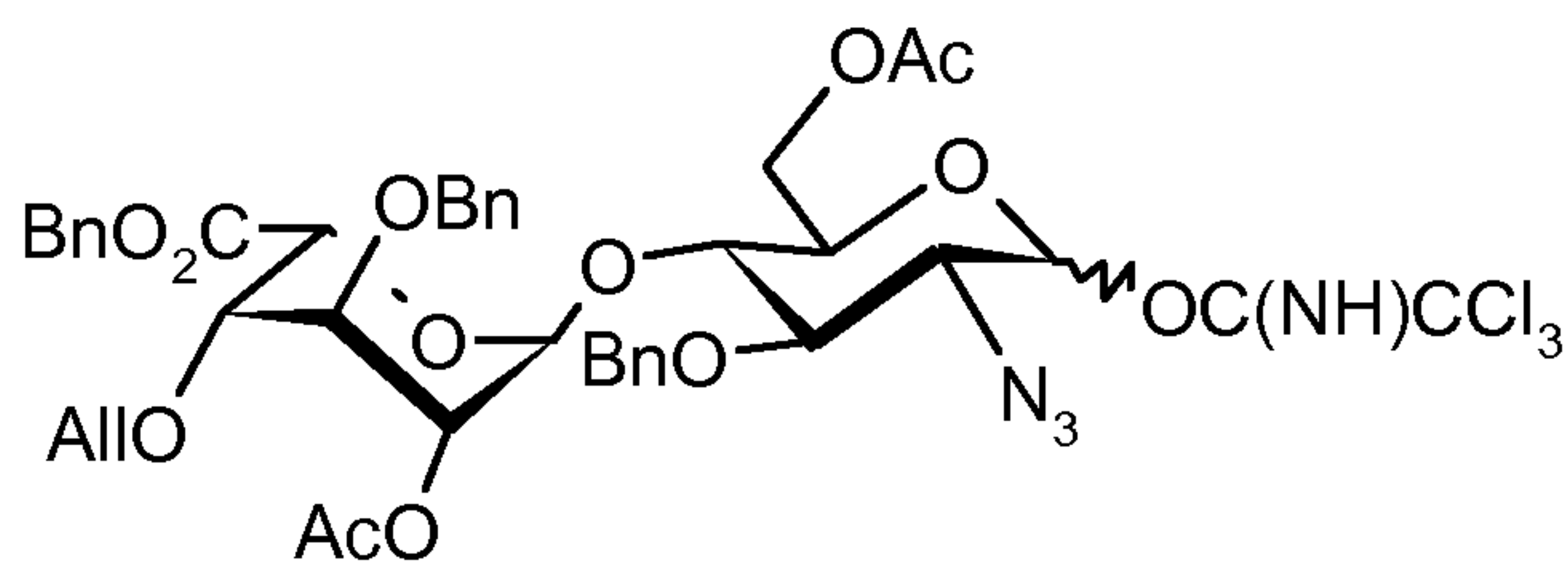
L'invention a également pour objet les composés de formule 20A ci-dessous, dans laquelle Pg, Pg' et Pg'', identiques ou différents les uns des autres, représentent des groupes protecteurs :



De tels composés sont utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse des composés de formule (I)/(I').

En particulier, l'invention a pour objet le composé 20A dans lequel Pg, Pg' et Pg'' représentent respectivement des groupes benzyle, allyle et acétyl. Un tel composé correspond au disaccharide 20 illustré dans le schéma 2 ci-après, utile pour la synthèse des composés n° 1 et 2 selon l'invention, comme cela sera détaillé dans ce qui suit :

13



20

Les exemples qui suivent décrivent la préparation de certains composés et intermédiaires de synthèse conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas expressément décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'Homme du métier.

10 Les abréviations suivantes sont utilisées :

$[\alpha]_D$: pouvoir rotatoire

Ac : acétyle

All : allyle

Bn : benzyle

15 Bz : benzoyle

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CrO₃ : trioxide de chrome DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

ESI : Electron Spray Ionisation

h: heure

20 H₂SO₄ : acide sulfurique

Lev : lévulinyle

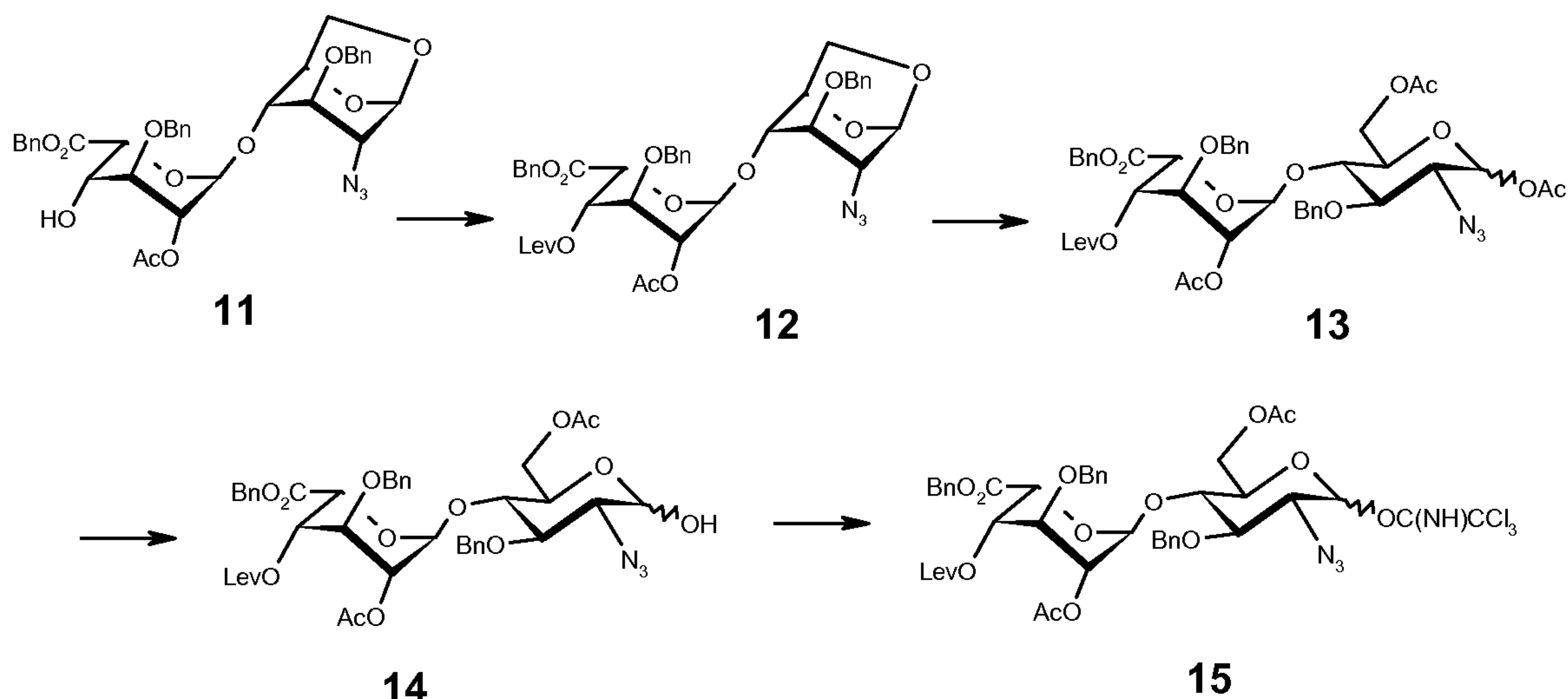
Me : méthyle

min : minute

25 R_f : Retardation factor (temps de rétention mesuré sur la CCM par rapport au front du solvant de migration)

tBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle

Z : benzyloxy-carbonyle

Préparation des intermédiaires de synthèse :**SCHEMA 1 : Préparation du disaccharide donneur 15**

5

(Benzyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-4-O-lévulinoyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-1,6-anhydro-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- β -D-glucopyranose (12)

A une solution du composé **11** (11,6 g, 16,2 mmol) (décrit dans la préparation du composé n° 8 de la demande de brevet WO 2006/021653) dans le dioxane anhydre (340 mL), on ajoute successivement la 4-diméthylaminopyridine (2,12 g, 17,3 mmol), le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (6,5 g, 34,3 mmol) et l'acide lévulinique (3,6 mL ; 34,3 mmol). Après 4h30 d'agitation, on dilue avec le dichlorométhane (1800 mL). La phase organique est lavée successivement avec une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de potassium à 10%, avec une solution saturée de chlorure de sodium, avec une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium puis avec de l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (toluène/acétone 5/1 v/v) pour donner 12,7 g du composé **12**.

CCM : R_f = 0,42, gel de silice, toluène/acétone 3/1 v/v

(Benzyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-4-O-lévulinoyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-1,6-di-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α,β -D-glucopyranose (13)

A une solution du composé **12** (12,76 g, 16,2 mmol) dans l'anhydride acétique (160 mL) est ajouté, à 0°C, l'acide trifluoroacétique (14,1 mL, 183 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 16 heures à température ambiante. Après

concentration, le mélange est co-évaporé avec du toluène. La purification de résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice (toluène/acétone 4/1 v/v) donne 10,5 g du composé **13**.

CCM : R_f = 0,49, gel de silice, (toluène/acétone 4/1 v/v)

5

(Benzyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-4-O-lévulinoyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α,β -D-glucopyranose (**14**))

Une solution du composé **13** (10,5 g, 12,0 mmol) et de benzylamine (50 mL, 457 mmol) dans l'éther diéthylique (360 mL) est agitée à température ambiante pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther diéthylique (2000 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 M froid puis à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée à sec. Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (toluène/acétone 3/1 v/v) et donne 7,14 g du composé **14**.

15

CCM : R_f = 0,40, gel de silice, toluène/acétone 3/1 v/v

(Benzyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-4-O-lévulinoyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α,β -D-glucopyranose trichloroacétimide (**15**))

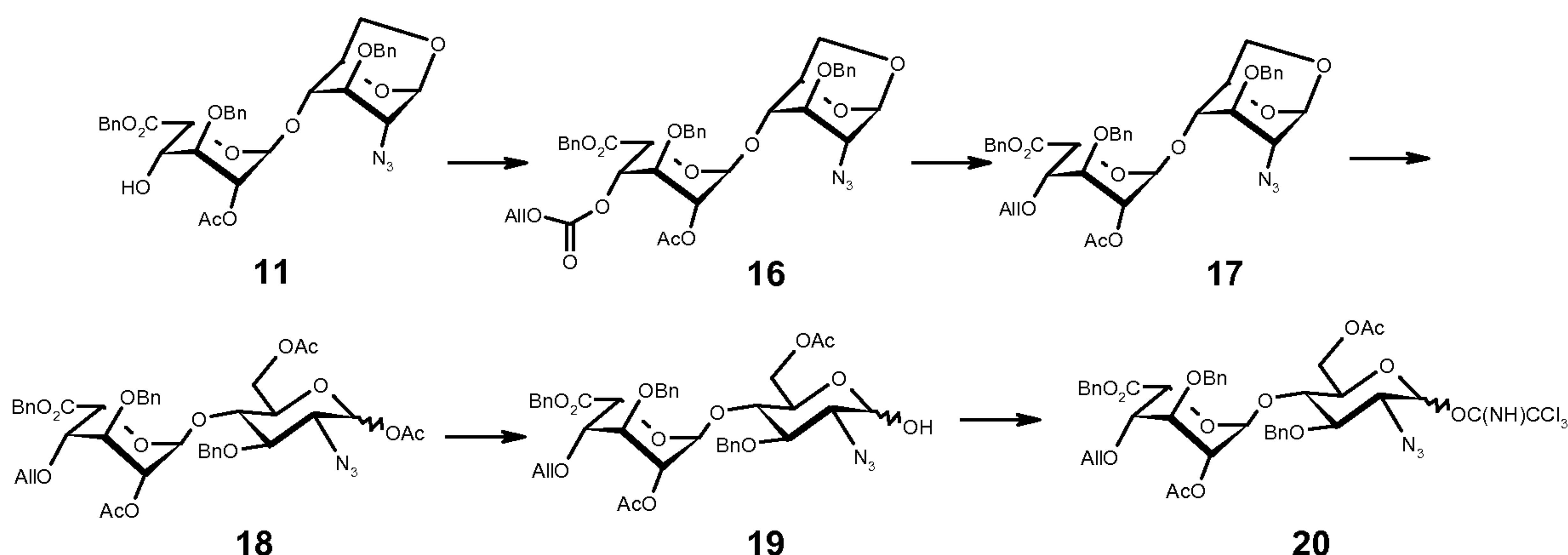
Du trichloroacétonitrile (4,3 mL, 42,8 mmol) et du carbonate de césium (1,89 g, 13,7 mmol) sont ajoutés à une solution du composé **14** (7,14 g, 8,56 mmol) dans le dichlorométhane (160 mL). Après agitation pendant 30 minutes, le milieu réactionnel est filtré puis concentré. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (toluène/acétone 2/1 v/v + 0,1% de triéthylamine) pour donner 7,0 g du composé **15**.

25

CCM : R_f = 0,37 et 0,28, gel de silice, toluène/acétone 2/1 v/v

SCHEMA 2 : Préparation du donneur de glycosyle **20**

16



(Benzyl 2-O-acétyl-4-O-(allyloxy)carbonyl-3-O-benzyl - α -L-idopyranosyluronate)-

5 (1 $\rightarrow$ 4)-1,6-anhydro-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- β -D-glucopyranose (16)

A une solution du composé **11** (11,7 g, 17,3 mmol) (décrit dans la préparation du composé n° 8 de la demande de brevet WO 2006/021653) dans le tétrahydrofurane anhydre, on ajoute, à 0°C, successivement la pyridine (14 mL ; 173 mmol), 4-diméthylaminopyridine (2,12 g, 17,3 mmol) et le chloroformate d'allyle (18,3 mL, 173 mmol). Après 16 h d'agitation à température ambiante, on ajoute à 0°C de l'eau (47 mL). Après 30 min d'agitation, on dilue avec de l'acétate d'éthyle (800 mL). La phase organique est lavée successivement avec une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de potassium à 10% et de l'eau puis avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium saturée et de l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 2/1 v/v) pour donner 11,4 g du composé **16**.

CCM : R_f = 0,37, gel de silice, cyclohexane/acétate d'éthyle 2/1 v/v.

(Benzyl 2-O-acétyl-4-O-allyl-3-O-benzyl - α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-1,6-

20 anhydro-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- β -D-glucopyranose (17)

Le composé **16** (11,44 g, 15,1 mmol) est dissous dans le tétrahydrofurane (100 mL). On ajoute de l'acétate de palladium (67,6 mg, 0,30 mmol) et de la triphényl phosphine (395 mg, 1,5 mmol). Après 2 h d'agitation à reflux, le milieu réactionnel est concentré à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 3/1 v/v) pour donner 8,0 g du composé **17**.

CCM : R_f = 0,33, gel de silice, cyclohexane/acétate d'éthyle 2/1 v/v.

(Benzyl 2-O-acétyl-4-O-allyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-1,6-di-

O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α,β -D-glucopyranose (18)

A une solution du composé **16** (7,96 g, 11,1 mmol) dans l'anhydride acétique (105 mL) refroidie à 0°C est ajoutée de l'acide trifluoroacétique (9,4 mL). Le milieu réactionnel est agité pendant 16 heures à température ambiante. Après concentration, le mélange est coévaporé avec du toluène (5 x 200 mL). La purification de résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 2/1 v/v) donne 7,72 g du composé **18**.

CCM : Rf = 0,40, gel de silice, cyclohexane/acétate d'éthyle 2/1 v/v

10 (Benzyl 2-O-acétyl-4-O-allyl-3-O-benzyl - α -L-idopyranosyluronate)-(1→4)-6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α,β -D-glucopyranose (19)

Une solution du composé **18** (7,72 g, 9,44 mmol) et de benzylamine (3,9 mL, 35,2 mmol) dans l'éther diéthylique (280 mL) est agitée à température ambiante, pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther diéthylique (800 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 M puis avec de l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (toluène/acétate d'éthyle 5/2 v/v) pour donner 6,14 g du composé **19**.

CCM : Rf = 0,45, gel de silice, toluène/acétate d'éthyle 5/3 v/v

20

(Benzyl 2-O-acétyl-4-O-allyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1→4)-6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α,β -D-glucopyranose trichloroacétimide (20)

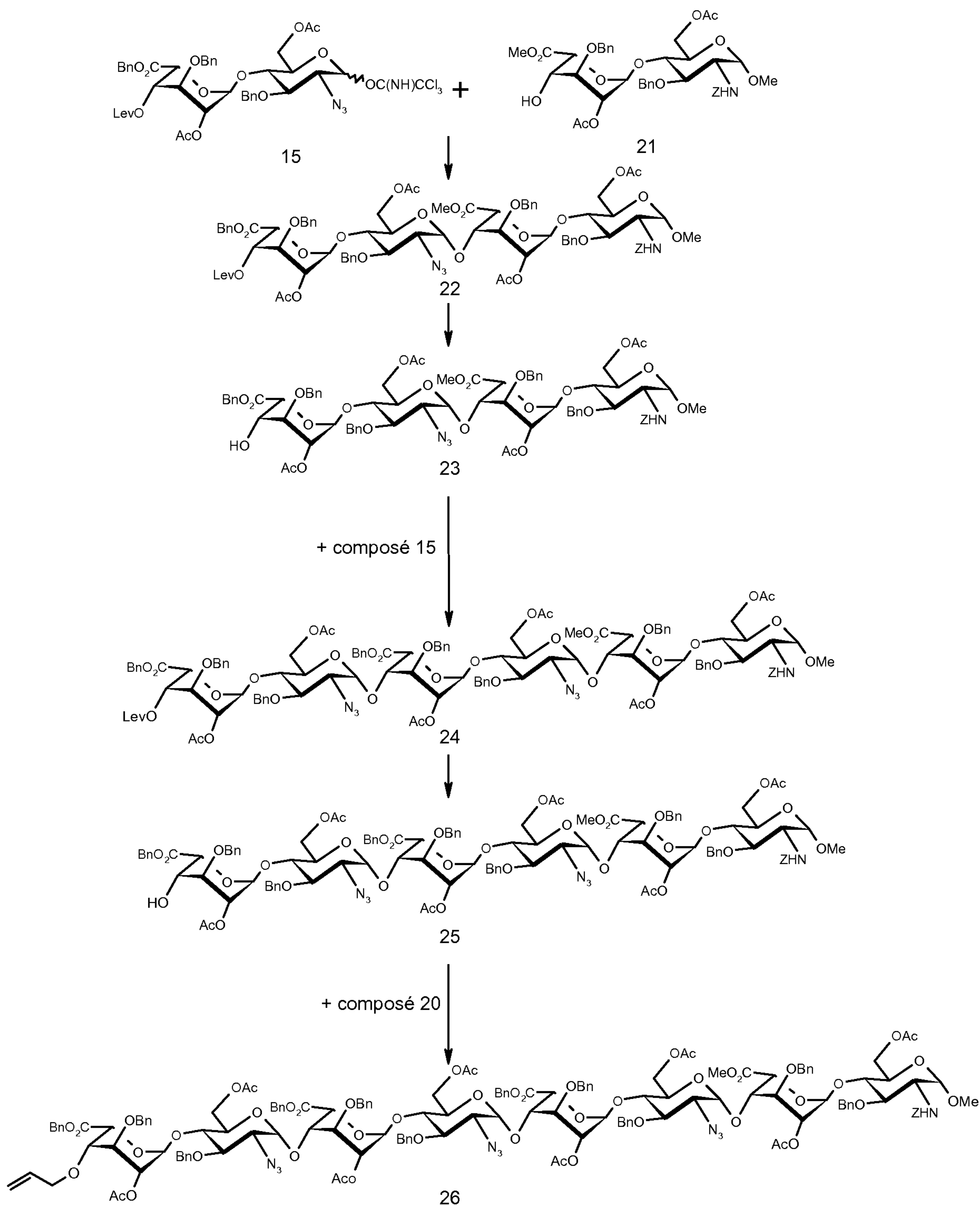
Du trichloroacétonitrile (4 mL, 39,6 mmol) et du carbonate de césium (4,13 g, 12,7 mmol) sont ajoutés à une solution du composé **19** (6,14 g, 7,9 mmol) dans le dichlorométhane (150 mL). Après agitation pendant 30 minutes, le milieu réactionnel est filtré puis concentré. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (toluène/acétate d'éthyle 4 /1 v/v) pour donner 6,5 g du composé **20**.

CCM : Rf = 0,50, gel de silice, toluène/acétate d'éthyle 3/1 v/v

Déplacements chimiques des protons anomériques (500 MHz, CDCl₃) δ

30 5.27 IdoUA^{II}, 5.57 Glc^I β et 5.28 IdoUA^{II}, 6.36 Glc^I α

LC-MS m/z 798.2 [(M + Na)⁺]. T_{R1} = 13.59 min et T_{R2} = 13.75 min

SCHEMA 3 : Préparation de l'octasaccharide **26**

5 Méthyl (benzyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-4-O-lévulinoyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-O-acétyl-3-O-benzyl-2-
 {[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-désoxy- α -D-glucopyranoside (**22**)

Un mélange de l'imidate **15** (541 mg, 0,553 mmol), de l'accepteur de glycosyle

21 (650 mg, 0,83 mmol) (préparé selon la méthode décrite dans *Carbohydrate Research* (**1987**), 167 67-75) et de tamis moléculaire 4 Å en poudre (412 mg) dans un mélange toluène/dichlorométhane (23 mL, 20/3 v/v) est agité sous atmosphère d'argon pendant 1 heure à 25°C. Le mélange réactionnel est refroidi à -25°C et une solution 1M de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle dans le dichlorométhane (82,5 µL) est ajoutée au milieu réactionnel. Après 15 minutes, le milieu réactionnel est neutralisé par addition d'hydrogénocarbonate de sodium solide. Après filtration et concentration, le résidu obtenu est purifié par chromatographie d'exclusion de taille (Sephadex[®] LH20, 120 x 3 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v) pour donner 746 mg du composé **22**.

CCM : R_f = 0,37, gel de silice, cyclohexane/acétate d'éthyle 5/6 v/v.

Méthyl (benzyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-α-L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)-(méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-α-L-idopyranosyluronate)-(1→4)-6-O-acétyl-3-O-benzyl-2-
 15 {[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-désoxy-α-D-glucopyranoside (**23**)

A une solution du composé **22** (2,3 g, 1,44 mmol) dans un mélange toluène/éthanol 1/2 v/v (290 mL) est ajouté l'acétate d'hydrazine (662,3 mg, 7,2 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante. Après concentration, le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 5/6 v/v) pour donner 1,84 g du composé **23**.

CCM : R_f = 0,48, gel de silice, cyclohexane/acétate d'éthyle 5/6 v/v.

Méthyl (benzyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-4-O-lévulinoyl-α-L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)-(benzyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-α-L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)-(méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-α-L-idopyranosyluronate)-(1→4)-6-O-acétyl-3-O-benzyl-2-
 25 {[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-désoxy-α-D-glucopyranoside (**24**)

Un mélange de l'accepteur de glycosyle **23** (1,97 g, 1,12 mmol), de l'imidate **15** (1,63 g, 1,66 mmol) et de tamis moléculaire 4 Å en poudre (2,6 g) dans un mélange dichlorométhane/toluène 1/1 v/v (75 mL) est agité sous atmosphère d'argon pendant 1 heure à 25°C. Le mélange réactionnel est refroidi à -20°C et une solution 1M de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle dans du dichlorométhane (250 µL) est ajouté au milieu réactionnel. Après 10 minutes, le milieu réactionnel est neutralisé par addition d'hydrogénocarbonate de sodium solide. Après filtration et concentration, le résidu

obtenu est purifié par chromatographie d'exclusion de taille (Sephadex® LH20, 190 x 3,2 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v) pour donner 1,63 g du composé **24**.

CCM : Rf = 0,33, gel de silice, toluène/acétone 3/1 v/v.

5 Méthyl (benzyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-(benzyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-(méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1→4)-6-O-acétyl-3-O-benzyl-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-désoxy- α -D-glucopyranoside
10 **(25)**

A une solution du composé **24** (1,7 g, 0,73 mmol) dans un mélange toluène/éthanol 1/2 v/v (145 mL) est ajouté de l'acétate d'hydrazine (338 mg, 3,67 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante. Après concentration, le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de
15 silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 1/1 v/v) pour conduire au composé **25** (1,41 g).

CCM : Rf = 0,47, gel de silice, cyclohexane/acétate d'éthyle 1/1 v/v.

Méthyl (benzyl 2-O-acétyl-4-O-allyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-[(benzyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)]₂-(méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1→4)-6-O-acétyl-3-O-benzyl-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-désoxy- α -D-glucopyranoside **(26)**
20

Un mélange de l'imidate **20** (0,681 mg, 0,74 mmol), de l'accepteur de glycosyle
25 **25** (1,10 g, 0,5 mmol), et de tamis moléculaire 4 Å en poudre (0,555 g) dans un mélange dichlorométhane/toluène 1/1 v/v (26 mL) est agité sous atmosphère d'argon pendant 1 heure à 25°C. Le mélange réactionnel est refroidi à -20°C et on ajoute une solution 1M de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle dans le dichlorométhane (111 μ L). Après 20 minutes, le milieu réactionnel est neutralisé par addition d'hydrogénocarbonate de
30 sodium solide. Après filtration sur Celite® et concentration, le résidu obtenu est chromatographié sur colonne d'exclusion de taille (Sephadex® LH20, 190 x 3,2 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v) pour donner successivement 468 mg d'octasaccharide **26** et 842 mg d'un mélange contenant l'hexasaccharide **25** et l'octasaccharide **26**.

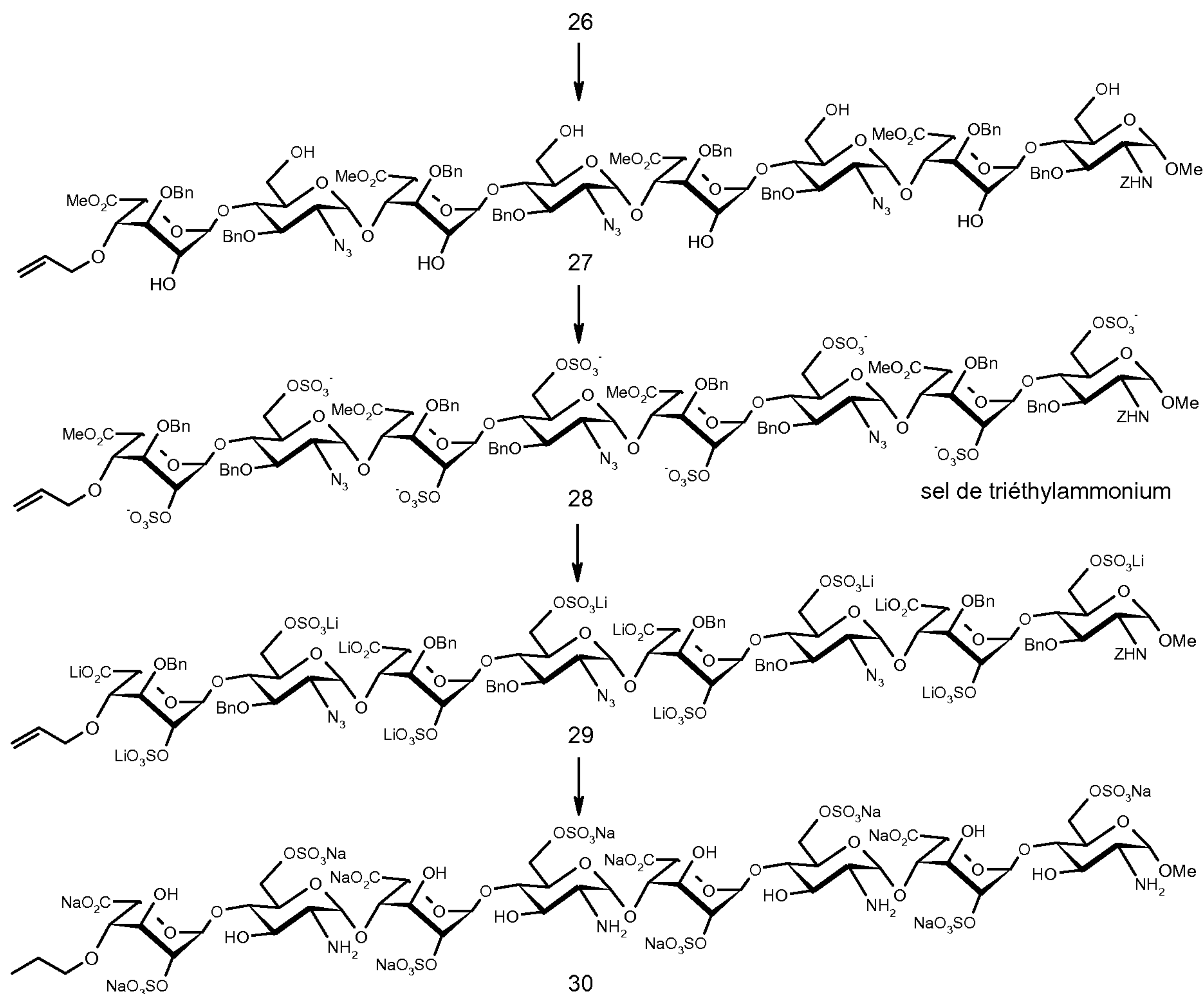
Ce mélange (842 mg) est traité selon les conditions ci-dessus pour conduire au
35 composé **26** (513,6 mg) après traitement et chromatographie sur colonne (Sephadex®

LH20, 190 x 3,2 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v).

Les deux fractions (468 mg et 513,6 mg) sont réunies et purifiées par chromatographie HPLC préparative sur colonne de gel de silice (toluène/acétate d'éthyle 2/1 v/v) pour donner le composé **26** (1,03 g).

5 CCM : R_f = 0,44, gel de silice, toluène/acétate d'éthyle 2/1 v/v.

SCHEMA 4 : Préparation de l'octasaccharide **30**



10

15

Méthyl (méthyl 4-O-allyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-[(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)]₂-(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-benzyl-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino-2-désoxy- α -D-glucopyranoside (**27**)

A une solution du composé **26** (819 mg, 0,27 mmol) dans un mélange

dichlorométhane/méthanol 2/3 v/v (83 mL) contenant du tamis 3Å (10,3 g) est ajoutée, à 0°C, sous atmosphère d'argon une solution 1 M de méthylate de sodium dans le méthanol (1,65 mL). Après 16 heures à -18°C, le milieu réactionnel est neutralisé avec de la résine Dowex® 50WX4 H⁺. Après filtration et concentration, le résidu est purifié par chromatographie d'exclusion de taille (Sephadex® LH20, 120 x 3 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v) suivie d'une chromatographie sur colonne de gel de silice (toluène/acétone 4/3 v/v) pour donner 605 mg du composé **27**.

CCM : R_f = 0,41, gel de silice, toluène/acétone 4/3 v/v.

10 Méthyl (méthyl 4-O-allyl-3-O-benzyl-2-O-triéthylammonium sulfonato-α-L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-triéthylammonium sulfonato-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)-[(méthyl 3-O-benzyl-2-O-triéthylammonium sulfonato-α-L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-triéthylammonium sulfonato-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)]₂-(méthyl 3-O-benzyl-2-O-
 15 triéthylammonium sulfonato-α-L-idopyranosyluronate)-(1→4)-3-O-benzyl-2-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-désoxy-6-O-triéthylammonium sulfonato-α-D-glucopyranoside (28)

Le composé **27** (300 mg, 0,12 mmol) est séché par co-distillation de *N,N*-diméthylformamide (3 x 10 mL) puis est mis en solution dans le *N,N*-diméthylformamide (11 mL). A cette solution on ajoute le complexe trioxyde de soufre-triéthylamine (902 mg ; 4,98 mmol). Le mélange est agité pendant 16 heures à 55°C à l'abri de la lumière puis neutralisé avec du méthanol (202 µL, 4,98 mmol). Le milieu réactionnel est déposé sur une colonne de gel Sephadex® LH20 (95 x 2 cm) éluée par mélange dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v pour conduire au composé **28** (426 mg).

25 CCM : R_f = 0,32, gel de silice, acétate d'éthyle/pyridine/acide acétique/eau 11/7/1,6/4 v/v/v/v.

Méthyl (4-O-allyl-3-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato-α-L-idopyranosyluronate de lithium)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-lithium sulfonato-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)-[(3-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato-α-L-idopyranosyluronate de lithium)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-lithium sulfonato-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)]₂-(3-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato-α-L-idopyranosyluronate de lithium)-(1→4)-3-O-benzyl-2-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-désoxy-6-O-lithium sulfonato-α-D-glucopyranoside (29)

A une solution du composé **28** (459 mg, 0,12 mmol) dans un mélange tétrahydrofurane/méthanol 1/1 v/v (19 mL) est ajoutée, à 0°C, une solution 0,7 M

d'hydroxyde de lithium dans l'eau (7,6 mL ; q.s.p concentration finale de 0,2 M). Après 1 heure à 0°C puis 16 heures à température ambiante, le milieu réactionnel est refroidi à 0°C, neutralisé avec de l'acide acétique (305 µL) puis déposé sur une colonne Sephadex[®] LH20 (95 x 2 cm) éluée par mélange méthanol/eau 4/1 v/v pour conduire au composé **29** (368 mg).

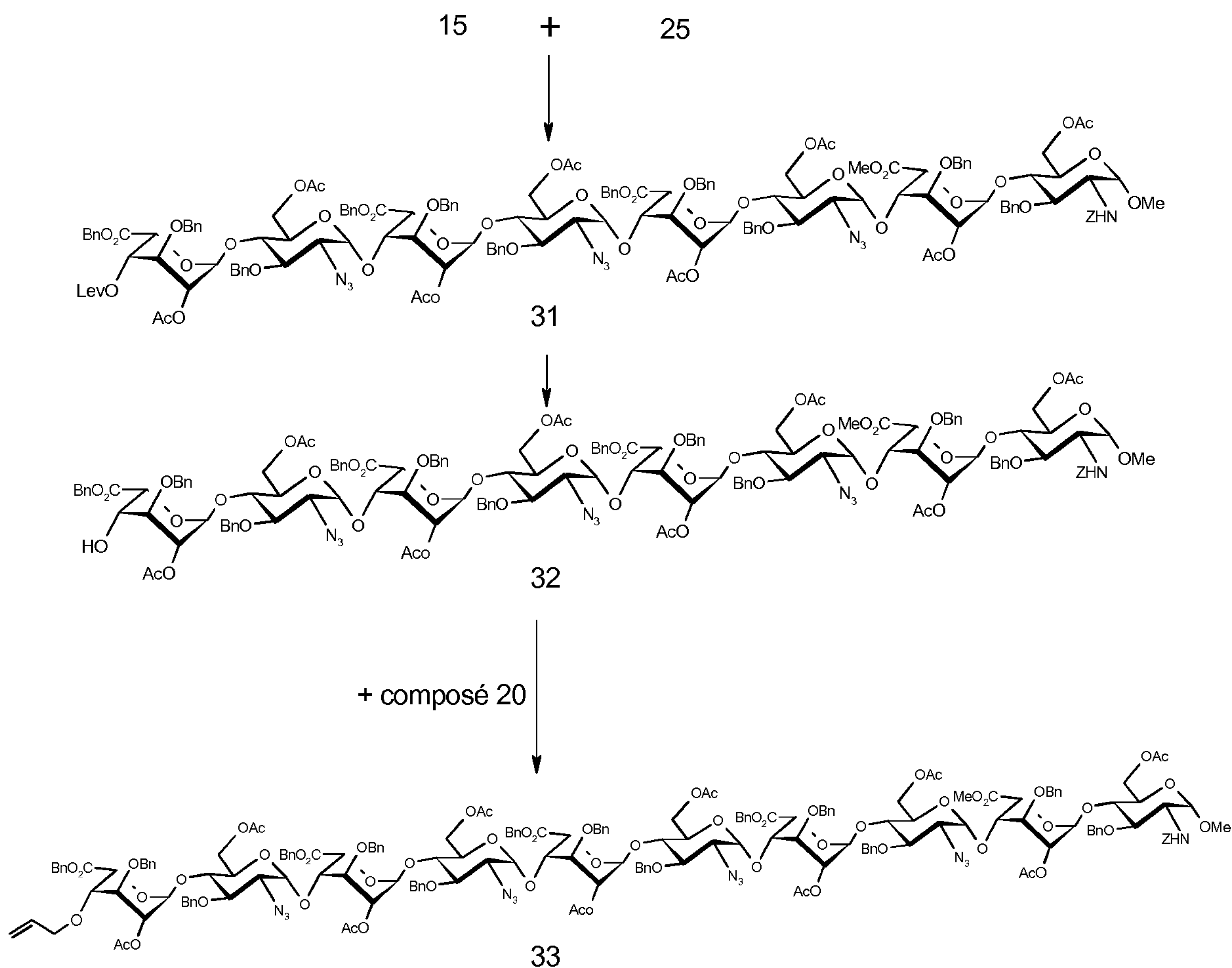
CCM : R_f = 0,25, gel de silice, acétate d'éthyle/pyridine/acide acétique/eau 27/19/4,2/11 v/v/v/v.

Méthyl (4-O-*n*propyl-2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1→4)-(2-amino-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-[2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1→4)-(2-amino-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato- α -D-glucopyranosyl-(1→4)]₂-(2-O-sulfonato - α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1→4)-2-amino-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato- α -D-glucopyranoside (**30**)

Une solution du composé **29** (170 mg) dans un mélange *tert*-butanol/eau 2/3 v/v (27 mL) est traitée sous pression d'hydrogène (1 bar) en présence de palladium sur charbon 10% (340 mg) à 30°C pendant 24 heures. Après filtration (filtre Millipore[®] LSWP 5 µm), on dépose le mélange réactionnel sur une colonne Sephadex[®] G-25 fine (90 x 3 cm) éluée par une solution aqueuse du chlorure de sodium 0,2 M. On concentre les fractions contenant le produit et on dessale en utilisant la même colonne éluée par l'eau. Après concentration à sec, on obtient le composé **30** (205 mg).

Masse : méthode "ESI", mode négatif : masse théorique = 2327,55 ; masse expérimentale : 2239 u.m.a. (acides iduroniques observés sous forme COOH).

SCHEMA 5 : Préparation du décasaccharide 33



5

Méthyl (benzyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-4-O-lévulinoyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-[(benzyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)]₂-(méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)- 6-O-acétyl-3-O-benzyl-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino-2-désoxy- α -D-glucopyranoside (31)

Un mélange de l'imidate **15** (250 mg, 0,255 mmol), de l'accepteur de glycosyle **25** (376 mg, 0,169 mmol) et de tamis moléculaire 4 Å en poudre (396 mg) dans un mélange dichlorométhane/toluène 1/1 v/v (11,4 mL) est agité sous atmosphère d'argon pendant 1 heure à 25°C. Le mélange réactionnel est refroidi à -20°C et on ajoute une solution 0,1M de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle dans du dichlorométhane (381 μ L). Après 12 minutes, le milieu réactionnel est neutralisé par addition d'hydrogénocarbonate de sodium solide. Après filtration et concentration, le résidu obtenu est chromatographié

25

sur colonne Sephadex[®] LH20 (120 x 3 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v) pour donner successivement 150 mg du composé brut **31** et 318 mg d'un mélange contenant l'hexasaccharide **25** et l'octasaccharide **31**.

Le mélange contenant l'hexasaccharide **25** et l'octasaccharide **33** est traité selon
 5 les conditions ci-dessus pour donner après chromatographie d'exclusion de taille (Sephadex[®] LH20) 151 mg du composé brut **31** et 191 mg d'un mélange contenant l'hexasaccharide **25** et l'octasaccharide **31**. Cette opération est répétée deux fois jusqu'à épuisement de l'hexasaccharide **25**.

Les fractions contenant l'octasaccharide brut **31** sont réunies et purifiées par
 10 chromatographie flash sur colonne de gel de silice (toluène/acétate d'éthyle 7/3 v/v) pour donner le composé **31** (351 mg).

CCM : R_f = 0,37, gel de silice, toluène/acétate d'éthyle 7/5 v/v.

Méthyl (benzyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(6-O-
 15 acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-[(benzyl 2-O-acétyl-3-
O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -
D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)]₂-(méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-
(1 $\rightarrow$ 4)- 6-O-acétyl-3-O-benzyl-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-désoxy- α -D-
glucopyranoside (**32**)

20 A une solution du composé **31** (335 mg, 0,11 mmol) dans un mélange toluène/éthanol 1/2 v/v (22 mL) est ajouté de l'acétate d'hydrazine (51 mg, 0,55 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec du dichlorométhane (50 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de potassium à 2%, puis de l'eau,
 25 séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (toluène/acétone 7/3 v/v) pour donner le composé **32** (238 mg).

CCM : R_f = 0,50, gel de silice, cyclohexane/acétate d'éthyle 5/6 v/v.

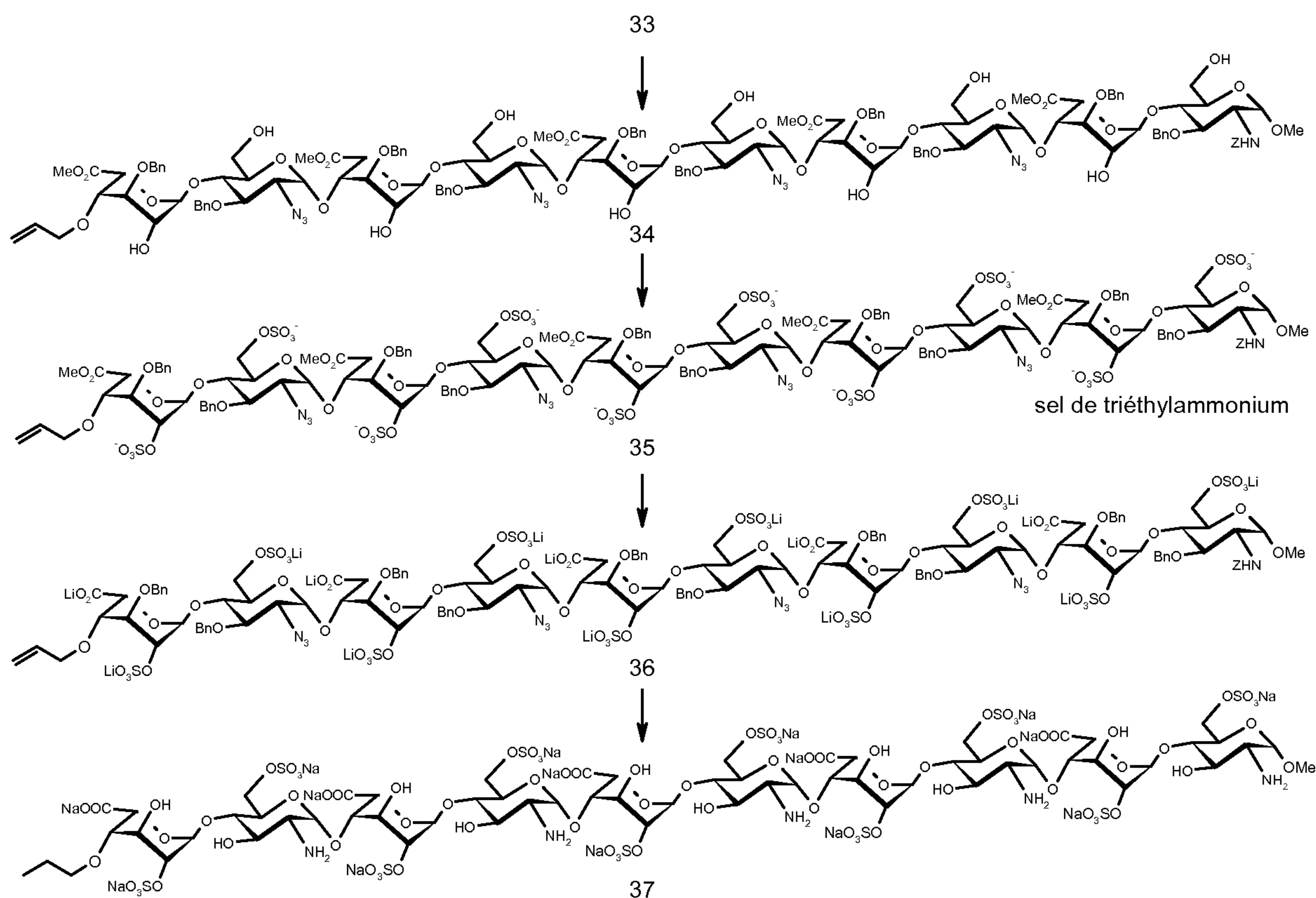
30 Méthyl (benzyl 2-O-acétyl-4-O-allyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-
(6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-[(benzyl 2-O-
acétyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-
désoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)]₃-(méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl- α -L-
idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)- 6-O-acétyl-3-O-benzyl-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-
 35 désoxy- α -D-glucopyranoside (**33**)

Un mélange de l'imidate **20** (64 mg, 0,066 mmol), de l'accepteur de glycosyle **32** (130 mg, 0,044 mmol) et de tamis moléculaire 4 Å en poudre (49 mg) dans un mélange dichlorométhane/toluène 1/1 v/v (2,2 mL) est agité sous atmosphère d'argon pendant 1 heure à 25°C. Le mélange réactionnel est refroidi à -20°C et on ajoute une solution
5 0,1M de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle dans le dichlorométhane (100 µL). Après 10 minutes, le milieu réactionnel est neutralisé par addition d'hydrogénocarbonate de sodium solide. Après filtration et concentration, le résidu obtenu est chromatographié sur colonne Sephadex[®] LH20 (120 x 3 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v) pour donner successivement 61 mg du composé brut **33** et 87,7 mg d'un mélange contenant
10 l'octasaccharide **32** et le décasaccharide **33**.

Le mélange ci-dessus (87,7 mg) est traité selon les conditions ci-dessus pour donner le composé brut **33** (120 mg) après chromatographie sur colonne Sephadex[®] LH20 (120 x 3 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v).

Les deux fractions contenant le composé brut sont rassemblées et purifiées par
15 chromatographie flash sur colonne de gel de silice (toluène/acétate d'éthyle 7/2 v/v) pour donner le composé **33** (120 mg).

CCM : R_f = 0,52, gel de silice, cyclohexane/acétate d'éthyle 1/1 v/v

SCHEMA 6 : Préparation du décasaccharide **37**

5

Méthyl (méthyl 4-O-allyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-[(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)]₃-(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-benzyl-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino-2-désoxy- α -D-glucopyranoside (**34**)

A une solution, refroidie à 0°C, du composé **33** (51,8 mg, 0,014 mmol) dans un mélange dichlorométhane/méthanol 2/3 v/v (982 μ L) contenant du tamis 3Å (125 mg) est ajoutée sous atmosphère d'argon une solution 1 M de méthylate de sodium dans le méthanol (21,0 μ L). Après 5 heures à température ambiante, le milieu réactionnel est neutralisé avec de la résine Dowex® 50WX4 H⁺. Après filtration et concentration, le résidu est purifié par chromatographie d'exclusion de taille (Sephadex® LH20, 95 x 2 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v) pour donner le composé **34** (31,4 mg).

CCM : R_f = 0,47, gel de silice, dichlorométhane/acétone 7/3 v/v

20

Méthyl (méthyl 4-O-allyl-3-O-benzyl-2-O-triéthylammonium sulfonato- α -L-

idopyranosyluronate)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-triéthylammonium
sulfonato-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)-[(méthyl 3-O-benzyl-2-O-triéthylammonium
sulfonato-α-L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-
triéthylammonium sulfonato-α-D-glucopyranosyl-(1→4)]₃-(méthyl 3-O-benzyl-2-O-
 5 triéthylammonium sulfonato-α-L-idopyranosyluronate)-(1→4)-3-O-benzyl-2-
{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-désoxy-6-O-triéthylammonium sulfonato-α-D-
glucopyranoside (35)

Le composé **34** (31,5 mg, 10,6 μmol) est traité comme dans la préparation du
 composé **28** pour donner le composé **35** (47,0 mg) après chromatographie d'exclusion
 10 de taille (Sephadex[®] LH20, 100 x 1,2 cm, dichlorométhane/méthanol 1/1 v/v).

CCM : R_f = 0,55, gel de silice, acétate d'éthyle/pyridine/acide acétique/eau
 16/11/2,6/7 v/v/v/v.

Méthyl (4-O-allyl-3-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato-α-L-idopyranosyluronique de
 15 lithium)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-lithium sulfonato-α-D-glucopyranosyl)-
(1→4)-[(3-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato-α-L-idopyranosyluronique de lithium)-(1→4)-
(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-lithium sulfonato-α-D-glucopyranosyl-(1→4)]₃-(3-O-
benzyl-2-O-lithium sulfonato-α-L-idopyranosyluronique de lithium)-(1→4)-3-O-benzyl-2-
{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-désoxy-6-O-lithium sulfonato-α-D-glucopyranoside (36)

20 A une solution du composé **35** (47 mg, 12,5 μmol) dans un mélange
 tétrahydrofurane/méthanol 1/1 v/v (2,0 mL) est ajoutée, à 0°C, une solution 1 M
 d'hydroxyde de lithium dans l'eau (500 μL ; q.s.p. pour avoir une concentration finale de
 0,2 M). Après 1 heure à 0°C puis 4 heures à température ambiante, le milieu réactionnel
 est neutralisé avec de l'acide acétique puis laissé à -20°C pendant 16 heures. Le
 25 mélange réactionnel est déposé sur une colonne de gel Sephadex[®] LH20 éluée par un
 mélange méthanol/eau 4/1 v/v pour conduire au composé **36** (38,9 mg).

Méthyl (4-O-propyl-2-O-sodium sulfonato-α-L-idopyranosyluronate de sodium)-
(1→4)-(2-amino-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)-[2-O-
 30 sodium sulfonato-α-L-idopyranosyluronate de sodium)-(1→4)-(2-amino-2-désoxy-6-O-
sodium sulfonato-α-D-glucopyranosyl-(1→4)]₃-(2-O-sodium sulfonato-α-L-
idopyranosyluronate de sodium)-(1→4)-2-amino-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-α-D-
glucopyranoside (37)

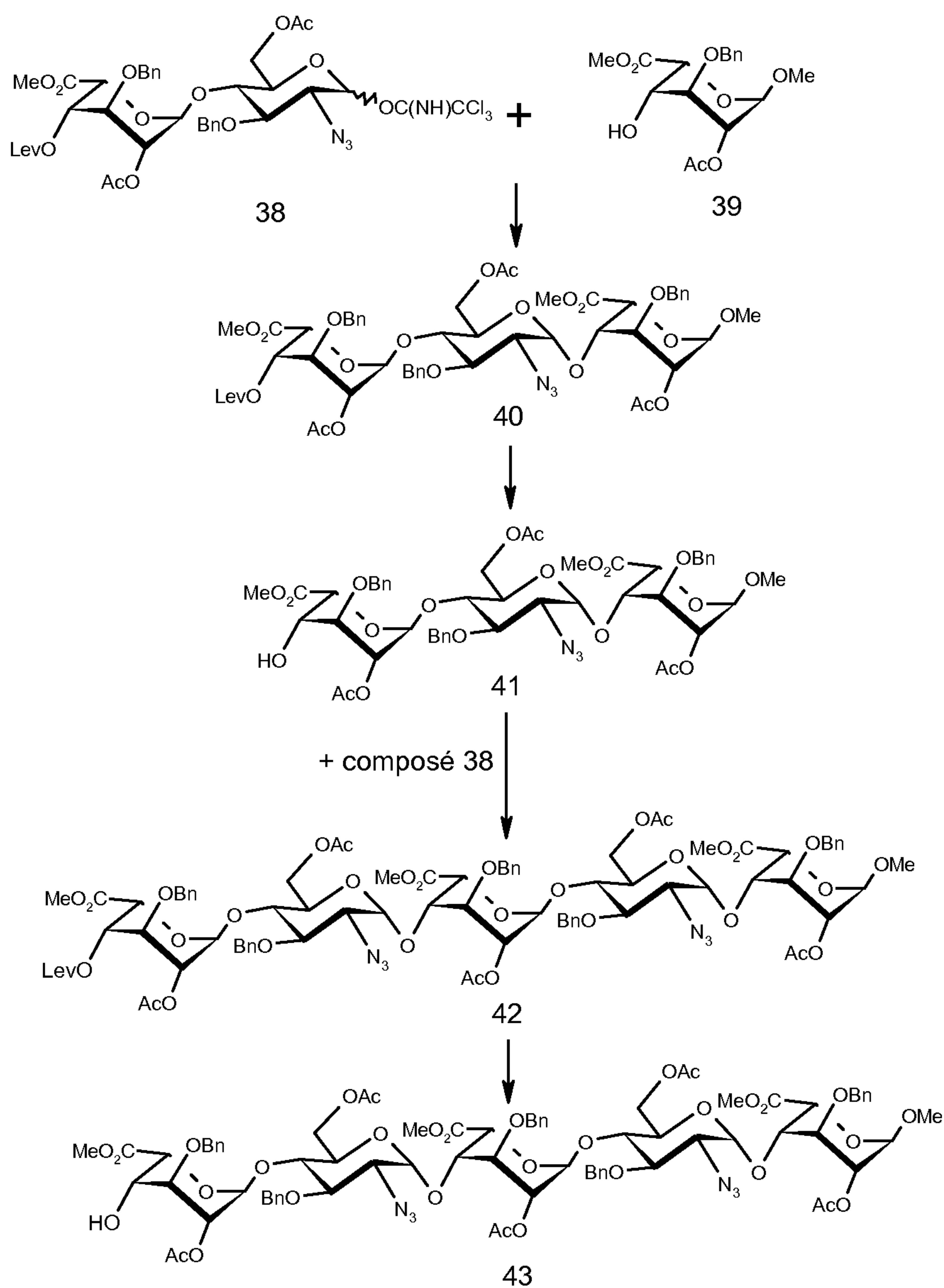
Une solution du composé **36** (40 mg, 10,8 μmol) dans un mélange *tert*-
 35 butanol/eau 6/9 v/v (1 mL) est traitée sous pression d'hydrogène (11 bars) en présence

29

de palladium sur charbon 10% (80 mg, 2 x quantité du composé à réduire) à 40°C pendant 4 heures. Après filtration (filtre Millipore® LSWP 5 µm), la solution est déposée sur une colonne de résine Chelex® 100 (1 mL) éluée avec de l'eau puis concentrée à sec. Le composé brut, ainsi obtenu (27 mg), est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

- 5 Masse : méthode "ESI", mode négatif : masse théorique= 2781,10 ; masse expérimentale : 2782,05 ± 0,30 u.m.a.

SCHEMA 7 : Préparation de l'heptasaccharide 43



10

Méthyl [méthyl (méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-4-O-lévulinoyl-α-L-

idopyranosyluronate)-(1→4)-(6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)-2-O-acétyl-3-O-benzyl-α-L-idopyranoside]uronate (40)

Un mélange de l'imidate **38** (1,1 g, 1,22 mmol), préparé selon la méthode décrite par C. Tabeur *et al.*, BioOrg. Med. Chem. (1999) 7, 2003-2012, de l'accepteur de glycosyle **39** (864 mg, 2,44 mmol), préparé selon la méthode décrit par Koshida, S. *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 5725-5728, et de tamis moléculaire 4 Å en poudre (914 mg) dans le toluène (43 mL) est agité sous atmosphère d'argon pendant 1 heure à 25°C. Le mélange réactionnel est refroidi à -20°C et on ajoute une solution 1 M de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle dans le dichlorométhane (183 µL). Après 1 heure d'agitation, le milieu réactionnel est neutralisé par addition d'hydrogénocarbonate de sodium solide. Après filtration sur Celite® et concentration, le résidu obtenu est chromatographié sur colonne Sephadex® LH20 (120 x 3 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v) suivie d'une chromatographie sur colonne de gel de silice (toluène/acétate d'éthyle 1/1 v/v) pour donner le composé **40** (936 mg).

CCM : R_f = 0,38, gel de silice, toluène/acétate d'éthyle 1/1 v/v

Méthyl [méthyl (méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-α-L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)-2-O-acétyl-3-O-benzyl-α-L-idopyranoside]uronate (41)

Le composé **40** (2,56 g, 2,34 mmol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation du composé **23** pour donner le composé **41** (2,17 g) après chromatographie flash sur colonne de gel de silice (toluène/acétate d'éthyle 1/1 v/v).

CCM : R_f = 0,35, gel de silice, toluène/acétate d'éthyle 1/1 v/v

25

Méthyl [méthyl (méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-4-O-lévulinoyl-α-L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)-(méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-α-L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)-2-O-acétyl-3-O-benzyl-α-L-idopyranoside]uronate (42)

30

Un mélange de l'imidate **38** (1,1 g, 1,22 mmol), de l'accepteur de glycosyle **41** (1,2 g, 1,20 mmol) et de tamis moléculaire 4 Å en poudre (903 mg) dans le dichlorométhane (42 mL) est agité sous atmosphère d'argon pendant 1 heure à 25°C. Le mélange réactionnel est refroidi à -20°C et on ajoute une solution 1 M de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle dans du dichlorométhane (181 µL). Après 15 minutes, le milieu

35

réactionnel est neutralisé par addition d'hydrogénocarbonate de sodium solide. Après filtration et concentration, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne d'exclusion de taille (Sephadex® LH20, 190 x 3,2 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v) suivie d'une chromatographie sur colonne de gel de silice (toluène/acétate d'éthyle 1/1 v/v) pour donner 1,63 g du composé **42**.

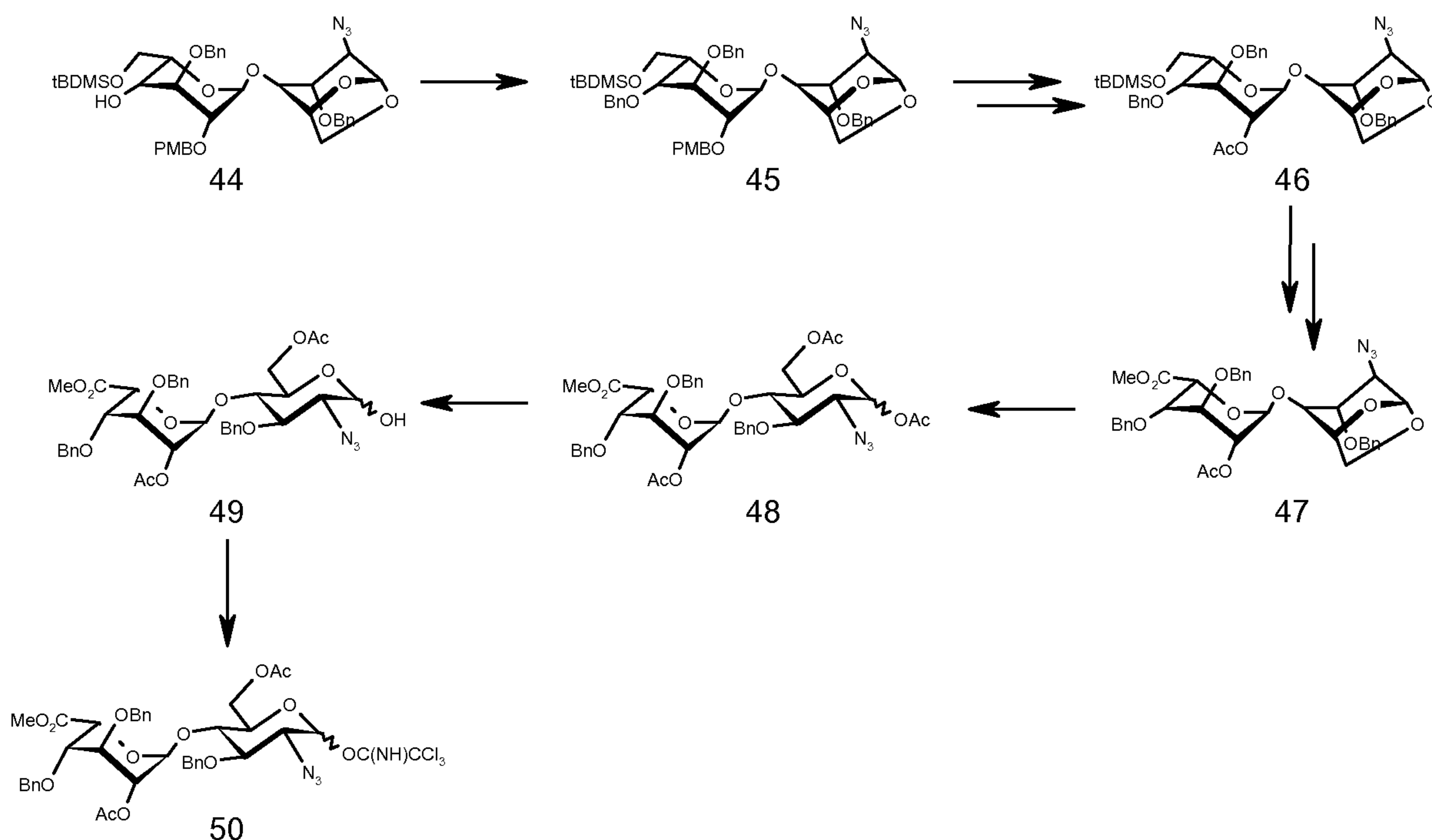
CCM : R_f = 0,30, gel de silice, toluène/acétate d'éthyle 1/1 v/v

Méthyl [méthyl (méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-(méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-2-O-acétyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranoside]uronate (**43**)

Le composé **42** (3,90 g, 2,25 mmol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation du composé **23**. Une chromatographie sur colonne de gel de silice (toluène/acétate d'éthyle 1/1 v/v) donne le composé **43** (3,39 g).

CCM : R_f = 0,33, gel de silice, toluène/acétate d'éthyle 1/1 v/v

SCHEMA 8 : Préparation du disaccharide 50



(3,4-Di-O-benzyl-2-O-(4-méthoxy)benzyl-6-O-*tert*-butyldiméthylsilyl- α -L-idopyranosyl)-(1→4)-1,6-anhydro-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- β -D-glucopyranose (**45**)

A une solution du composé **44** (32,3 g, 42,2 mmol) (décrit dans la préparation du

composé n° 108 de la demande de brevet WO 2006/021653) dans du *N,N*-diméthylformamide (210 mL) est ajouté, à 0°C et sous argon, du bromure de benzyle (25 mL, 211 mmol) puis du NaH à 55% (3 g, 126 mmol). Après 20 minutes d'agitation magnétique, du méthanol est additionné (30 mL), le milieu réactionnel est concentré sous vide, le brut réactionnel est dilué à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché (Na₂SO₄), filtré et concentré. Le résidu obtenu est engagé dans l'étape suivante sans purification.

LC-MS *m/z* 871,7 [(M + NH₄)⁺]. T_R = 13,86 min

10 (2-O-acétyl-3,4-di-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiméthylsilyl- α -L-idopyranosyl)-(1→4)-1,6-anhydro-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- β -D-glucopyranose (46)

A une solution du composé **45** brut (38,6 g) dans du dichlorométhane (1,6 L) sont ajoutés de l'eau (80 mL) puis, à 0°C, du DDQ (14,2 g). Après 4h45 d'agitation à 0°C, le milieu est dilué par du dichlorométhane et une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium est additionnée. La phase organique est ensuite lavée à l'eau, séchée (Na₂SO₄), filtrée et concentrée. Le composé obtenu est engagé dans l'étape suivante sans purification.

Le résidu obtenu est dissous dans du dichlorométhane (350 mL), puis de la triéthylamine (13 mL), de la 4-diméthylaminopyridine (2 g) et de l'anhydride acétique (60 mL) sont additionnés. Après 10 minutes d'agitation magnétique à 0°C, puis 1h45 à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué par du dichlorométhane, puis successivement lavé par une solution aqueuse à 10% d'hydrogénosulfate de potassium, d'eau, puis la phase organique est séchée (Na₂SO₄), filtrée et concentrée.

Le résidu obtenu est purifié sur silice (acétate d'éthyle – cyclohexane) pour fournir le composé **46** (26,8 g).

LC-MS *m/z* 798,3 [(M + Na)⁺]. T_R = 12,97 min

(Méthyl 2-O-acétyl-3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1→4)-1,6-anhydro-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- β -D-glucopyranose (47)

30 A une solution du composé **46** (26,3 g, 33,9 mmol) dans l'acétone (1,4 L) est additionnée, à 0°C, une solution de CrO₃ (10,5 g) dans du H₂SO₄ 3.5M aqueux (47 mL). Après 4h d'agitation mécanique à 0°C, le milieu réactionnel est dilué avec du dichlorométhane, lavé à l'eau jusqu'à neutralité, puis la phase organique est séchée (Na₂SO₄), filtrée et concentrée. Le composé obtenu est engagé dans l'étape suivante sans purification.

Le résidu obtenu est dissous dans du *N,N*-diméthylformamide (210 mL), et de l'hydrogénocarbonate de potassium (17 g) ainsi que de l'iodure de méthyle (21 mL) sont additionnés. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 16h,

puis concentré sous vide. Le résidu est dilué par de l'acétate d'éthyle puis lavé à l'eau, avec une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium, avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchée (Na_2SO_4), filtrée et concentrée. Le composé obtenu est engagé dans l'étape suivante sans purification.

5 LC-MS m/z 707,3 $[(M + \text{NH}_4)^+]$. $T_R = 10,37$ min

(Méthyl 2-O-acétyl-3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-1,6-di-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α,β -D-glucopyranose (48)

10 Le résidu brut obtenu à l'étape précédente est dissous dans de l'anhydride acétique (177 mL), puis est additionné de l'acide trifluoroacétique (TFA) (17,7 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 16h, puis est concentré, co-évaporé au toluène et purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle), pour donner le composé **48** (17,4 g).

15 LC-MS m/z 809,3 $[(M + \text{NH}_4)^+]$. $T_R = 10,81$ min

(Méthyl 2-O-acétyl-3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α,β -D-glucopyranose (49)

20 A une solution du composé **48** (7 g, 8,84 mmol) dans de l'éther diéthylique (303 mL) est additionnée, à 0°C et sous argon, de la benzylamine (BnNH_2) (29,7 mL). Après 1h d'agitation magnétique à 0°C puis 6h à température ambiante, le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution aqueuse d'HCl 1N à froid, lavé à l'eau, séché (Na_2SO_4), filtré et concentré, et purifié sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane) pour conduire au composé **49** (5,95 g).

25 LC-MS m/z 767,7 $[(M + \text{NH}_4)^+]$. $T_R = 1,64$ min

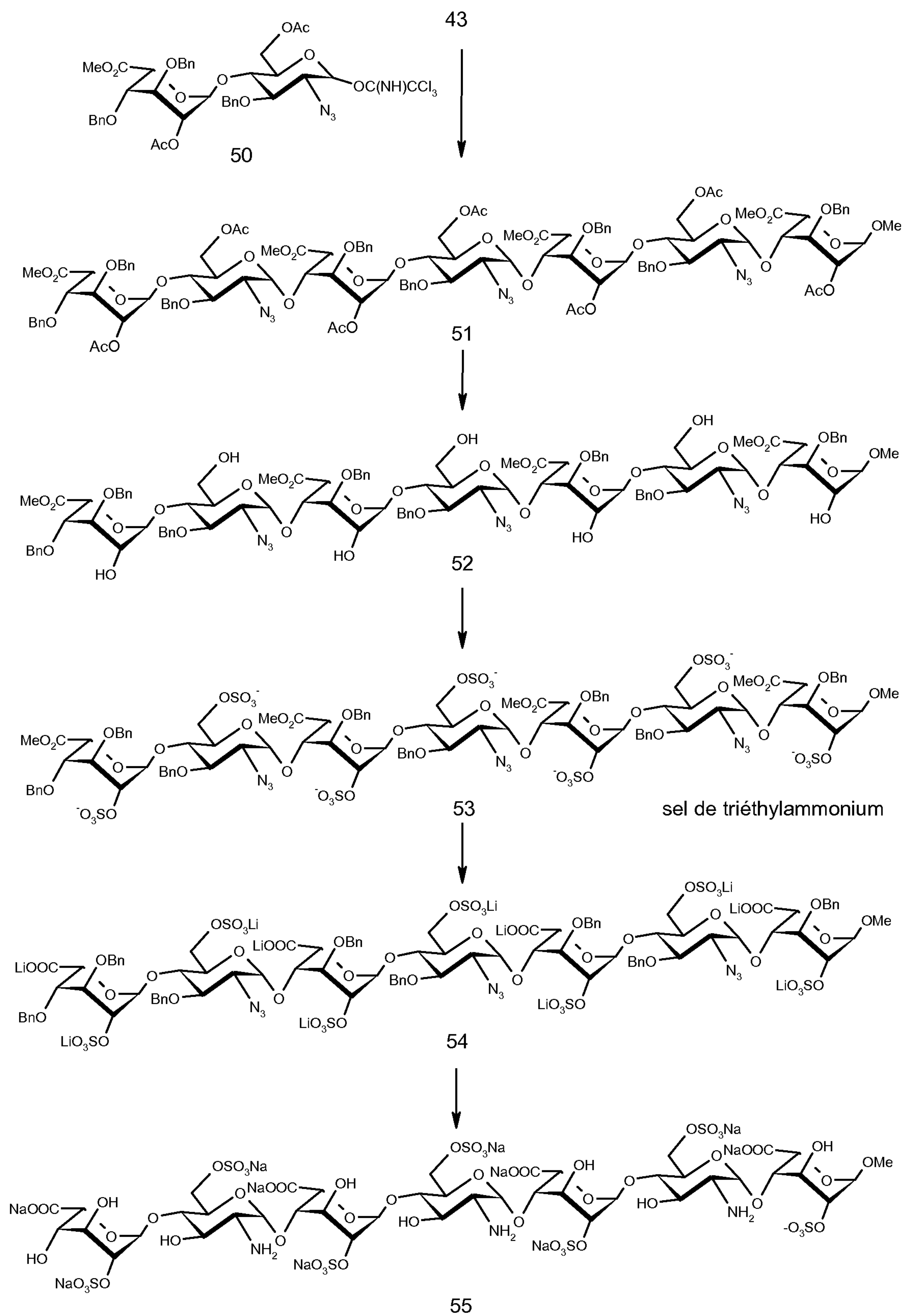
(Méthyl 2-O-acétyl-3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α,β -D-glucopyranose trichloroacétimide (50)

30 A une solution du composé **49** (5,94 g, 7,9 mmol) dans le dichlorométhane (150 mL) sont additionnés, sous argon, du carbonate de césium (Cs_2CO_3) (4,1 g), puis du trichloroacétonitrile (CCl_3CN) (3,9 mL). Après 45 minutes d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré, puis concentré. Le résidu est purifié sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane + 0,1% de triéthylamine) pour donner le composé **50** (5,7 g).

35 LC-MS m/z 912,0 $[(M + \text{NH}_4)^+]$. $T_R = 1,81$ min

34

SCHEMA 9 : Préparation de l'heptasaccharide 55



Méthyl {méthyl (méthyl 2-O-acétyl-3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-[(méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(6-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)]₂-2-O-acétyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranoside}uronate

5 **(51)**

Un mélange de l'accepteur de glycosyle **43** (200 mg, 0,12 mmol), de l'imidate **50** (163 mg, 0,18 mmol) et de tamis moléculaire 4 Å en poudre (137 mg) dans le dichlorométhane (6,5 mL) est agité sous atmosphère d'argon pendant 1 heure à 25°C. Le mélange réactionnel est refroidi à -20°C et on ajoute une solution 1 M de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle dans le dichlorométhane (27 μ L). Après 1 heure, le milieu réactionnel est neutralisé par addition d'hydrogénocarbonate de sodium solide. Après filtration et concentration, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne d'exclusion de taille (Sephadex[®] LH20, 90 x 3 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v) suivie d'une chromatographie sur colonne de gel de silice (toluène/acétate d'éthyle 2/1 v/v) pour donner le composé **51** (212 mg).

CCM : R_f = 0,38, gel de silice, toluène/acétate d'éthyle 1/1 v/v.

Méthyl {méthyl (méthyl 3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-[(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)]₂-3-O-benzyl- α -L-idopyranoside}uronate **(52)**

Le composé **51** (271 mg, 0,11 mmol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation du composé **27** pour donner le composé **52** (186 mg) après une chromatographie sur colonne d'exclusion de taille (Sephadex[®] LH20, 120 x 3 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v) suivie d'une chromatographie sur colonne de gel de silice (toluène/acétone 5/3 v/v).

CCM : R_f = 0,65, gel de silice, toluène/acétate d'éthyle 4/3 v/v

Méthyl {méthyl (méthyl 3,4-di-O-benzyl-2-O-triéthylammonium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-triéthylammonium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-[(méthyl 3-O-benzyl-2-O-triéthylammonium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-triéthylammonium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)]₂-3-O-benzyl-2-O-triéthylammonium sulfonato- α -L-idopyranoside}uronate **(53)**

Le composé **52** (172 mg, 0,08 mmol) est traité selon le même mode opératoire

que celui décrit pour la préparation du composé **28** pour donner le composé **53** (196 mg) après une chromatographie d'exclusion de taille (Sephadex[®] LH20, 120 x 3 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v).

¹H RMN (D₂O) δ des principaux protons anomériques : 5,41 ; 5,38 ; 5,34 ; 5,15 ; 5,14 ; 5,05 ; 5,15 ; 5,02 ppm.

{Méthyl (3,4-di-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato-α-L-idopyranosyluronate de lithium)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-lithium sulfonato-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)-[(3-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato-α-L-idopyranosyluronate de lithium)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-lithium sulfonato-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)]₂-3-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato-α-L-idopyranoside}uronate de lithium (**54**)

Le composé **53** (186 mg, 70,7 μmol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation du composé **29** pour donner le composé **54** (141 mg) après chromatographie d'exclusion de taille (Sephadex[®] LH20, 120 x 3 cm, dichlorométhane/éthanol/eau 50/50/1 v/v/v).

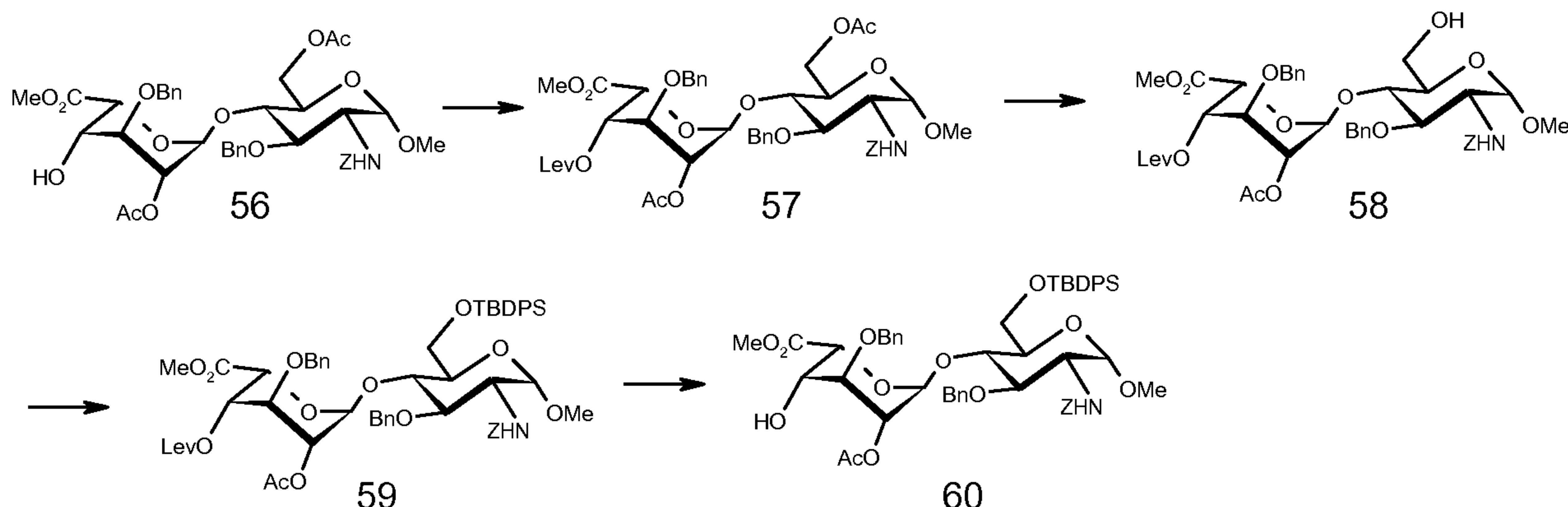
CCM : R_f = 0,24, gel de silice, acétate d'éthyle/pyridine/acide acétique/eau 27/19/4,2/11 v/v/v/v

{Méthyl (2-O-sodium sulfonato-α-L-idopyranosyluronate de sodium)-(1→4)-(2-amino-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)-[(2-O-sodium sulfonato-α-L-idopyranosyluronate de sodium)-(1→4)-(2-amino-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)]₂-2-O-sodium sulfonato-α-L-idopyranoside}uronate de sodium (**55**)

Une solution du composé **54** (60,0 mg, 0,022 mmol) dans un mélange *tert*-butanol/eau 1/1 v/v (6 mL) est traitée sous pression d'hydrogène (< 200 mbar) en présence de palladium sur charbon 10% (60 mg) à température ambiante. Après 24 heures d'agitation, le milieu réactionnel est filtré (filtre Millipore[®] LSWP 5 μm) puis concentré à sec. Le produit brut **55** ainsi obtenu (48,7 mg) est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

37

SCHEMA 10 : Préparation de l'accepteur de glycoside 60



5 Méthyl (méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-4-O-lévulinoyl- α -L-idopyranosyluronate)-
(1 $\rightarrow$ 4)-6-O-acétyl-3-O-benzyl-2-benzyloxycarbonylamino-2-désoxy- α -D-glucopyranoside
 (57)

A une solution du composé **56** (23,5 g, 30 mmol ; préparé selon la méthode décrite dans *Carbohydrate Research* (**1987**), 167, 67-75) dans le dichlorométhane (600 mL) sont ajoutés, à 0°C et sous atmosphère inerte, la 4-diméthylaminopyridine (733 mg, 6 mmol), l'hydrochlorure de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (11,5 g, 60 mmol) et l'acide lévulinique (6,2 mL, 60 mmol). Après 16 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est dilué avec du dichlorométhane (1,5 L). La phase organique est lavée successivement avec une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de potassium à 10%, avec de l'eau, avec une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium puis avec de l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à sec. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur une colonne de gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 1/3) pour donner le composé **57** (22,6 g).

R_f = 0,37, gel de silice, cyclohexane/acétate d'éthyle 1/3 v/v

20

Méthyl (méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-4-O-lévulinoyl- α -L-idopyranosyluronate)-
(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-benzyl-2-benzyloxycarbonylamino-2-désoxy- α -D-glucopyranoside (58)

A une solution du composé **57** (20,2 g, 23 mmol) dans un mélange tétrahydrofurane/méthanol 1/1 (140 mL) est ajouté, sous atmosphère inerte, du [tBu₂SnCl(OH)]₂ (226 mg, 0,79 mmol) préparé selon A. Orita *et al.*, *Chem. Eur. J.* (2001) 7, 3321. Le milieu réactionnel est agité pendant 38 heures à 35°C. Après concentration, le résidu (20,8 g) est engagé sans purification dans l'étape suivante.

R_f = 0,23, gel de silice, cyclohexane/acétate d'éthyle 1/3 v/v

Méthyl (méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-4-O-lévulinoyl- α -L-idopyranosyluronate)-
(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-benzyl-2-benzyloxycarbonylamino-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-
glucopyranoside (59)

A une solution du composé brut **58** (23 mmol) dans le dichlorométhane (190 mL) sont ajoutés, à 0°C et sous atmosphère inerte, la triéthylamine (8 mL, 57,5 mmol), la 4-diméthylaminopyridine (1,4 g, 11,5 mmol) et le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (12 mL, 46,0 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 16 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée successivement avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis avec l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 2/1) pour donner le composé **59** (24,4 g).

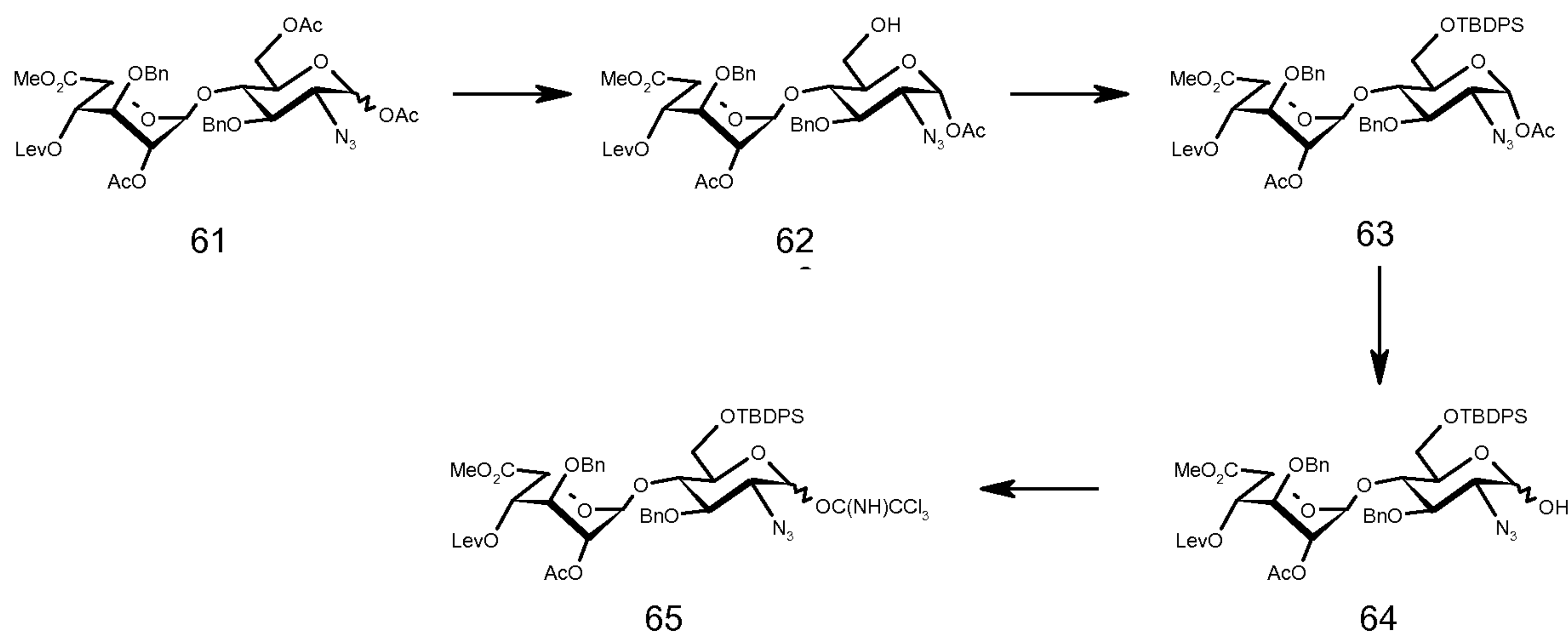
R_f = 0,42, gel de silice, cyclohexane/acétate d'éthyle 2/1 v/v

15 Méthyl (méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-
benzyl-2-benzyloxycarbonylamino-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-
glucopyranoside (60)

A une solution du composé **59** (22,6 g, 20,0 mmol) dans un mélange toluène/éthanol 1/2 (2,5 L) est ajouté l'acétate d'hydrazine (9,21 g, 100,0 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à température ambiante. Après concentration, le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 2/1) pour donner 17,6 g du composé **60**.

R_f = 0,40, gel de silice, cyclohexane/acétate d'éthyle 2/1 v/v

25 SCHEMA 11 : Préparation du donneur de glycoside **65**



(Méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-4-O-lévulinoyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-1-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranose (62)

5 A une solution de **61** (11 g, 13,7 mmol) (préparé selon la méthode décrite par C. Tabeur *et al.*, Carbohydr. Res., 281 (1996) 253-276) dans un mélange 1/1 méthanol/tétrahydrofurane (80 mL) est additionné du [tBu₂SnCl(OH)]₂ (0,55 g) préparé selon A. Orita *et al.*, Chem. Eur. J. (2001) 7, 3321. Après agitation à 35°C pendant 5,5 h, puis à température ambiante pendant 16 h, puis à nouveau à 35°C pendant 4 h,
10 le mélange réactionnel est concentré sous vide puis purifié par chromatographie pour conduire au composé **62** (5,97 g).

LC-MS *m/z* 780,2 [(M + Na)⁺]. T_R = 9,14 min

(Méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-4-O-lévulinoyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-1-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranose (63)

Le composé **62** (5,97 g, 7,88 mmol) est mis en solution dans du dichlorométhane (63 mL). A 0°C et sous argon, sont additionnés successivement du 4-diméthylaminopyridine (0,481 g), de la triéthylamine (2,7 mL), et du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (4 mL). Après 4h d'agitation magnétique, le milieu réactionnel est
20 dilué par du dichlorométhane, lavé par une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de potassium à 10%, à l'eau, séché (Na₂SO₄), filtré et concentré. Le résidu obtenu est purifié sur silice (acétate d'éthyle/heptane) pour fournir le composé **63** (7 g).

LC-MS *m/z* 1018,3 [(M + Na)⁺]. T_R = 12,33 min

25

(Méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-4-O-lévulinoyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α,β -D-glucopyranose (64)

A une solution du composé **63** (7 g, 7,03 mmol) dans de l'éther diéthylique (70 mL), est additionnée, à 0°C, de la benzylamine (BnNH₂) (29 mL). Après 15 minutes
30 d'agitation à 0°C, puis 6 h à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué par de l'acétate d'éthyle, puis neutralisé avec de l'HCl 1N à froid, lavé à l'eau, séché (Na₂SO₄), filtré et concentré, et purifié sur gel de silice (acétate d'éthyle/toluène) pour conduire au composé **64** (5,86 g).

LC-MS *m/z* 976,3 [(M + Na)⁺]. T_R = 27,6/27,8 min

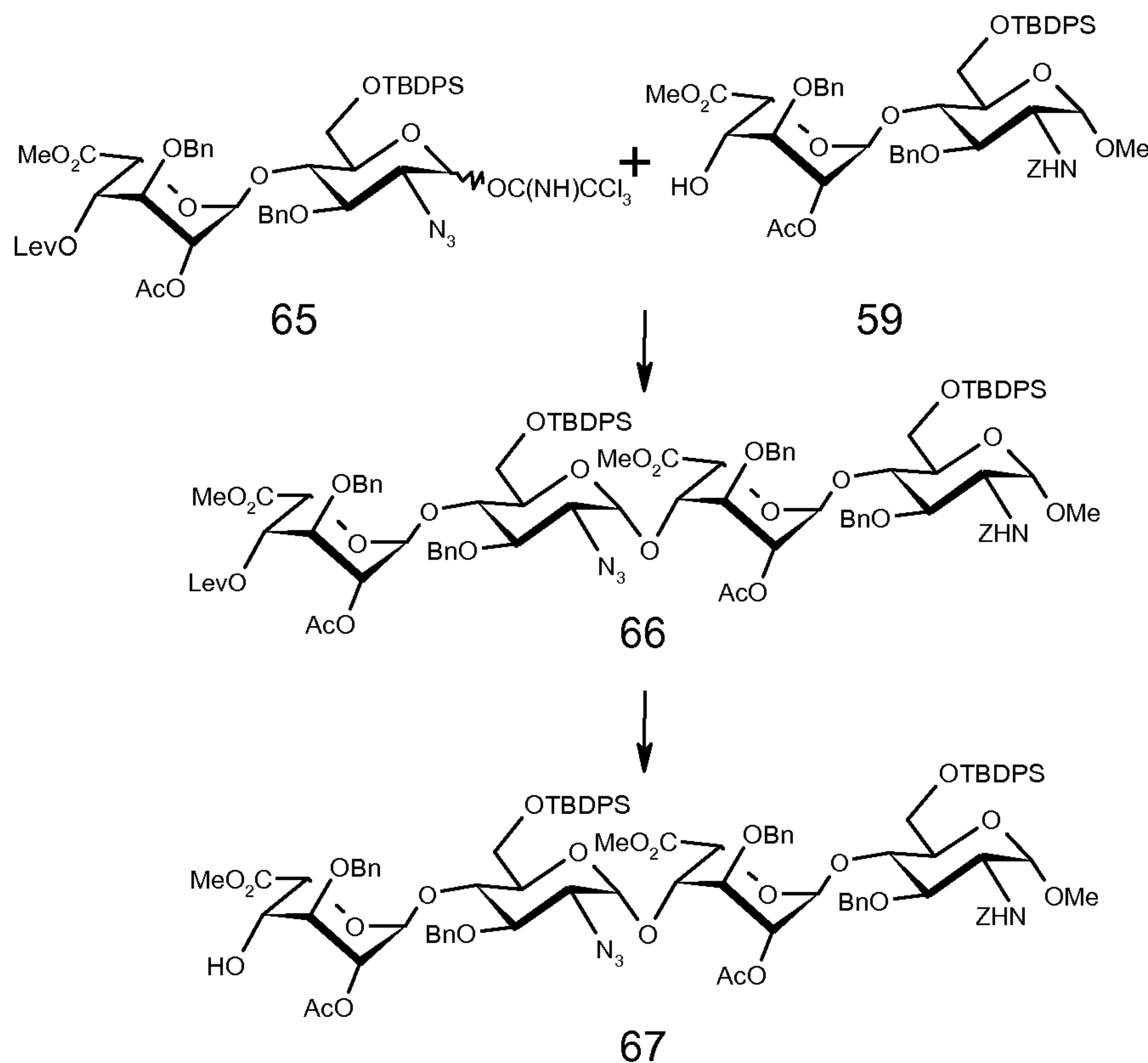
35

(Méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-4-O-lévulinoyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α , β -D-glucopyranose trichloroacétimide (**65**)

A une solution du composé **64** (6,5 g, 6,81 mmol) dans le dichlorométhane (140 mL) et en présence de tamis moléculaire 4 Å en poudre (7 g), est additionné sous argon, du carbonate de césium (Cs₂CO₃) (3,5 g), puis à 0°C, du trichloroacétonitrile (CCl₃CN) (3,4 mL). Après 15 min d'agitation à 0°C, puis 5h à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré, puis concentré. Le résidu est purifié sur gel de silice (1/4 acétate d'éthyle/toluène + 0.1% de triéthylamine) pour donner le composé **65** (6,33 g).

LC-MS m/z 1119,1 [(M + Na)⁺]. T_R = 31,2

SCHEMA 12 : Préparation du tétrasaccharide **67**



Méthyl (méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-4-O-lévulinoyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-benzyl-2-benzyloxycarbonylamino-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranoside (**66**)

Un mélange de l'accepteur de glycosyle **59** (8,80 g, 9,00 mmol), de l'imide **65** (6,58 g, 6,00 mmol) et de tamis moléculaire 4 Å en poudre (4,50 g) dans le

dichlorométhane (210 mL) est agité sous atmosphère d'argon pendant 1 heure à 25°C. Le mélange réactionnel est refroidi à -20°C et on ajoute une solution 1M de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle dans le dichlorométhane (900 µL). Après 1h20, le milieu réactionnel est neutralisé par addition d'hydrogénocarbonate de sodium solide. Après

5 filtration sur Celite® et concentration, le résidu obtenu est chromatographié sur colonne Sephadex® LH20 (190 x 3,2 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1) pour donner 8,26 g du composé **66**.

R_f = 0,30, gel de silice, cyclohexane/acétate d'éthyle 2/1

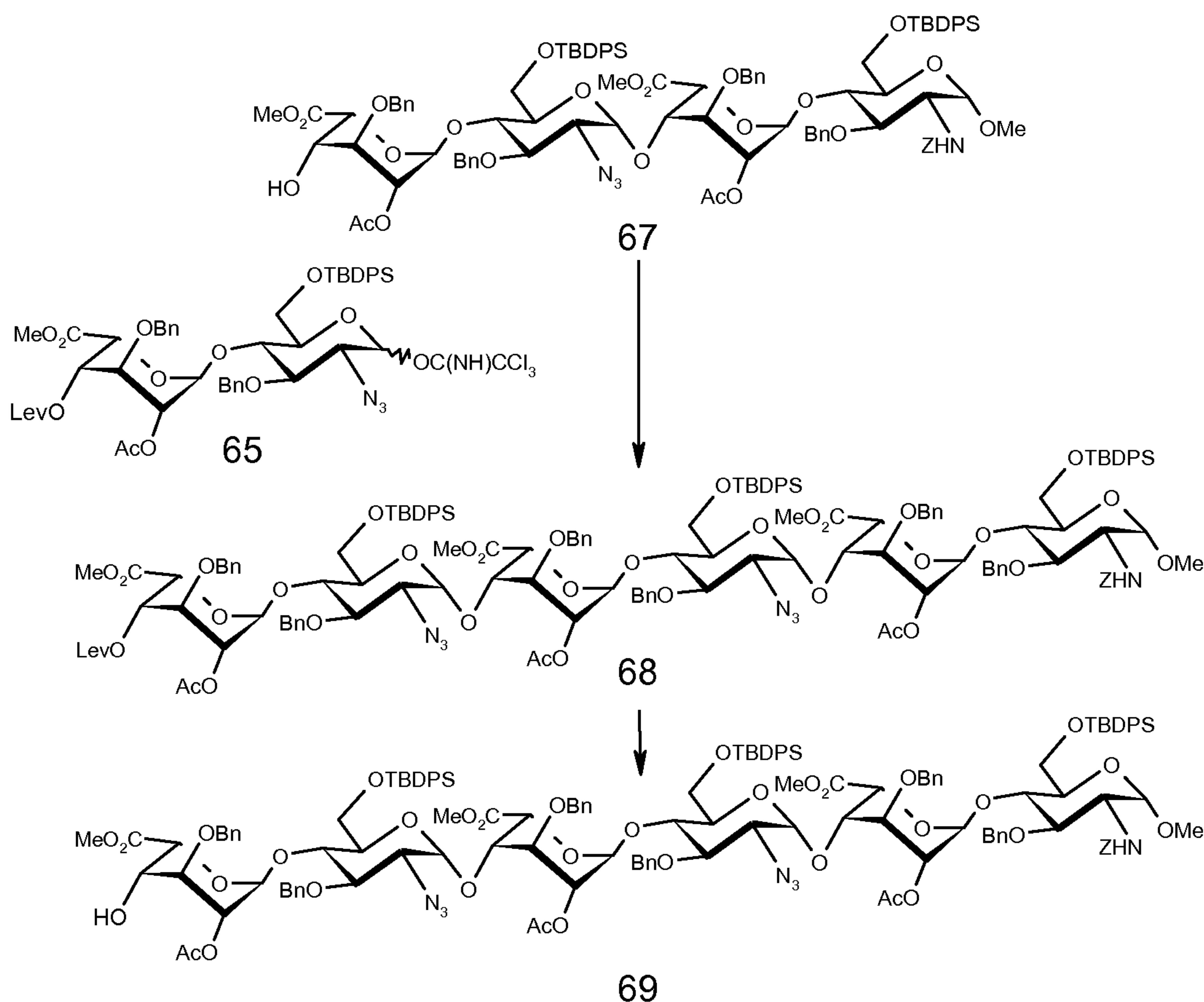
10 Méthyl (méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-α-L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)-(méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-α-L-idopyranosyluronate)-(1→4)-3-O-benzyl-2-benzyloxycarbonylamino-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy-α-D-glucopyranoside (**67**)

Le composé **66** (8,26 g, 4,31 mmol) est transformé en composé **67** (6,41 g)

15 selon le même mode opératoire que celui décrit pour la synthèse du composé **23**.

R_f = 0,34, gel de silice, cyclohexane/acétate d'éthyle 2/1

SCHEMA 13 : Préparation de l'hexasaccharide **69**



Méthyl (méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-4-O-lévulinoyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-benzyl-2-benzyloxycarbonylamino-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranoside (**68**)

Un mélange de l'accepteur de glycosyle **67** (7,42 g, 4,09 mmol), de l'imidate **65** (6,73 g, 6,1 mmol), et de tamis moléculaire 4 Å en poudre (4,60 g) dans le dichlorométhane (215 mL) est agité sous atmosphère d'argon pendant 1 heure à 25°C. Le mélange réactionnel est refroidi à -20°C et on ajoute une solution 1M de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle dans le dichlorométhane (920 μ L). Après 1h30, le milieu réactionnel est neutralisé par addition d'hydrogénocarbonate de sodium solide. Après filtration sur Celite[®], le milieu réactionnel est dilué avec du dichlorométhane (800 mL). La phase organique est lavée successivement avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 2%, avec de l'eau puis séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à sec. le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne Sephadex[®] LH20 (190 x 3,2 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1) suivie d'une chromatographie sur colonne de gel de silice (toluène/acétate d'éthyle 6/1) pour donner 6,13 g du composé **68**.

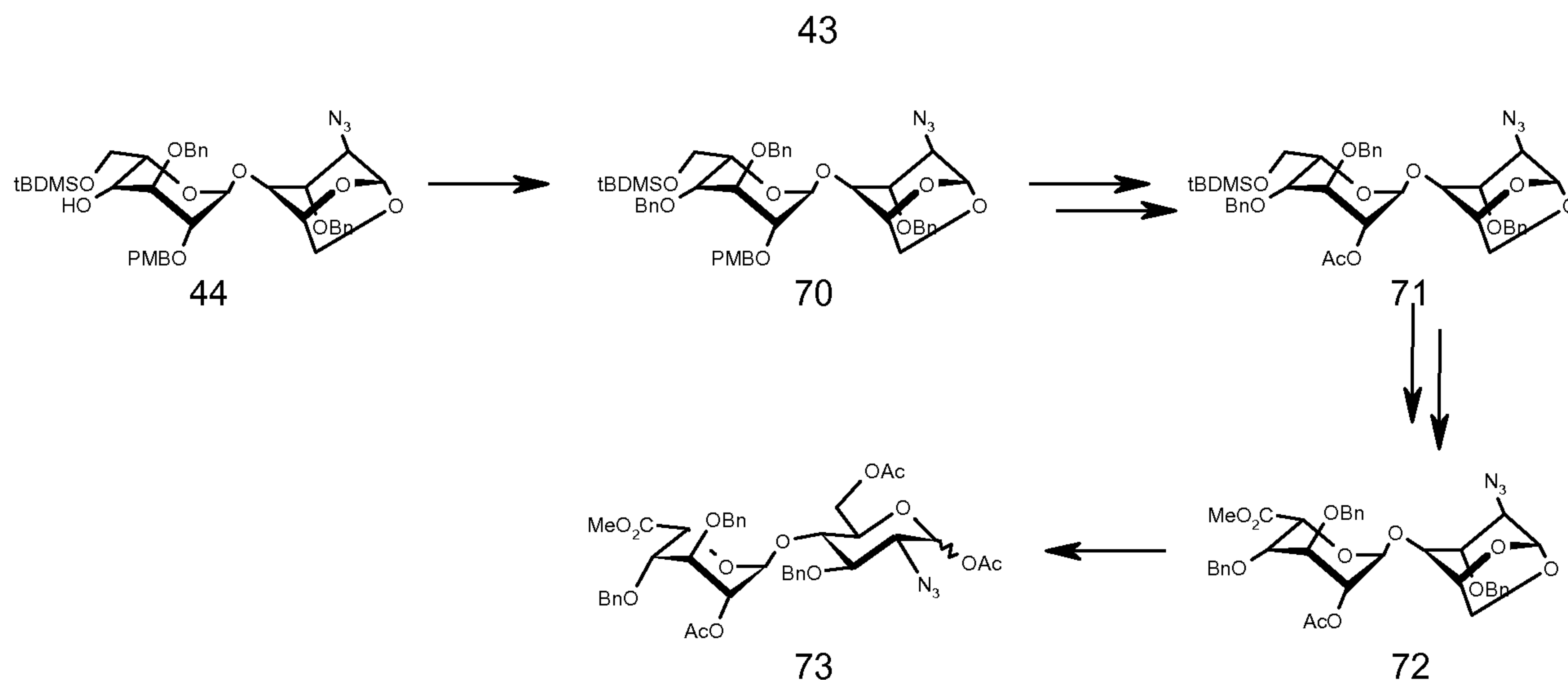
Rf = 0,46, gel de silice, toluène/acétate d'éthyle 4/1 v/v

Méthyl (méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-benzyl-2-benzyloxycarbonylamino-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranoside (**69**)

Le composé **68** (7,14 g, 2,59 mmol) est transformé en composé **69** (6,07 g) selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation du composé **23**.

Rf = 0,37, gel de silice, cyclohexane/acétate d'éthyle 2/1 v/v

SCHEMA 14 : Préparation du disaccharide **73**



(3,4-Di-O-benzyl-2-O-(4-méthoxy)benzyl-6-O-*tert*-butyldiméthylsilyl- α -L-

5 idopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-1,6-anhydro-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- β -D-glucopyranose (70)

A une solution du composé **44** (32,3 g, 42,2 mmol) (décrit dans la préparation du composé n° 108 de la demande de brevet WO 2006/021653) dans du *N,N*-diméthylformamide (210 mL) est ajouté, à 0°C et sous argon, du bromure de benzyle (25 mL) puis du NaH à 55% (3 g). Après 20 min d'agitation magnétique, du méthanol est additionné (30 mL), le milieu réactionnel est concentré sous vide, le brut réactionnel est dilué à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché (Na₂SO₄), filtré et concentré. Le résidu obtenu (38,6 g) est engagé dans l'étape suivante sans purification.

LC-MS *m/z* 871,7 [(M + NH₄)⁺]. T_R = 13,86 min

15

(2-O-Acétyle-3,4-di-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiméthylsilyl- α -L-idopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-1,6-anhydro-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- β -D-glucopyranose (71)

A une solution du composé **70** brut (38,6 g) dans du dichlorométhane (1,6 L) sont ajoutés de l'eau (80 mL) puis, à 0°C, du DDQ (14,2 g). Après 4h45 d'agitation à 0°C, le milieu est dilué par du dichlorométhane et une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium est additionnée. La phase organique est ensuite lavée à l'eau, séchée (Na₂SO₄), filtrée et concentrée. Le composé obtenu est engagé dans l'étape suivante sans purification.

Le résidu obtenu est dissous dans du dichlorométhane (350 mL), puis de la triéthylamine (13 mL), de la 4-diméthylaminopyridine (2 g), et de l'anhydride acétique (60 mL) sont additionnés. Après 10 min d'agitation magnétique à 0°C, puis 1h45 à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué par du dichlorométhane, puis successivement lavé par une solution aqueuse à 10% d'hydrogénosulfate de potassium,

d'eau, puis la phase organique est séchée (Na_2SO_4), filtrée et concentrée. Le résidu obtenu est purifié sur silice (acétate d'éthyle/cyclohexane) pour fournir le composé **71** (26,8 g).

LC-MS m/z 798,3 $[(M + \text{Na})^+]$. $T_R = 12,97$ min

5

(Méthyl 2-O-acétyl-3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-1,6-anhydro-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- β -D-glucopyranose (**72**)

A une solution du composé **71** (26,3 g, 33,9 mmol) dans l'acétone (1.4 L) est additionnée, à 0°C, une solution de CrO_3 (10,5 g) dans du H_2SO_4 3.5M aqueux (47 mL).
10 Après 4h d'agitation mécanique à 0°C, le milieu réactionnel est dilué avec du dichlorométhane, lavé à l'eau jusqu'à neutralité, puis la phase organique est séchée (Na_2SO_4), filtrée et concentrée. Le composé obtenu est engagé dans l'étape suivante sans purification.

Le résidu obtenu est dissous dans du *N,N*-diméthylformamide (210 mL), et de
15 l'hydrogénocarbonate de potassium (17 g) ainsi que de l'iodure de méthyle (21 mL) sont additionnés. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 16h, puis concentré sous vide. Le résidu est dilué par de l'acétate d'éthyle puis lavé à l'eau, avec une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium, avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchée (Na_2SO_4), filtrée et concentrée. Le composé
20 obtenu est engagé dans l'étape suivante sans purification.

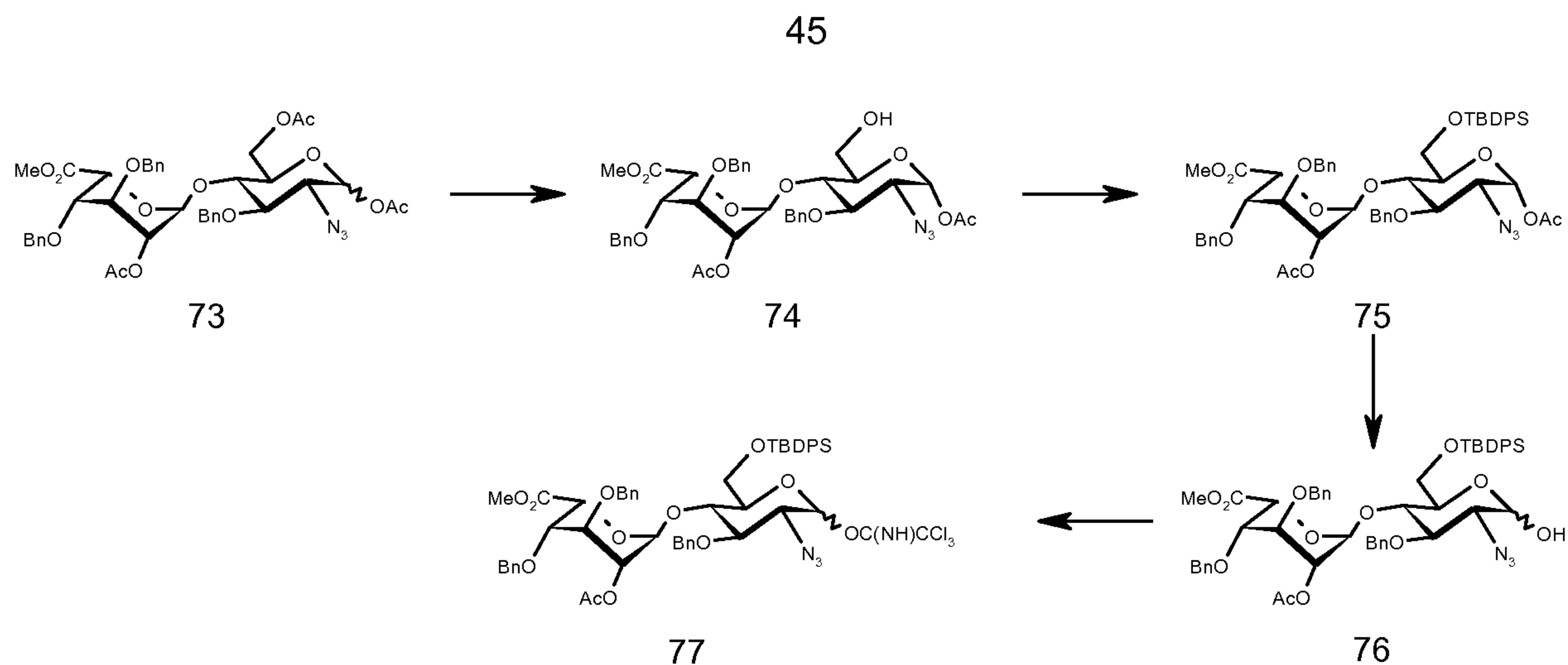
LC-MS m/z 707,3 $[(M + \text{NH}_4)^+]$. $T_R = 10,37$ min

(Méthyl 2-O-acétyl-3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-1,6-di-O-acétyl-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α,β -D-glucopyranose (**73**)

25 Le résidu brut obtenu à l'étape précédente est dissous dans de l'anhydride acétique (177 mL), puis est additionné de l'acide trifluoroacétique (TFA) (17,7 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 16h, puis est concentré, co-éaporé au toluène, et purifié sur gel de silice (cyclohexane - acétate d'éthyle), pour donner le composé **73** (17,4g).

30 LC-MS m/z 809,3 $[(M + \text{NH}_4)^+]$. $T_R = 10,81$ min

SCHEMA 15 : Préparation du donneur de glycosyle **77**



(Méthyl 2-O-acétyl-3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-1-O-acétyl-

5 2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranose (74)

A une solution du composé **73** (5,05 g, 6,3 mmol) dans un mélange 1/1 méthanol/tétrahydrofurane (76 mL) est additionné du $[t\text{Bu}_2\text{SnCl}(\text{OH})]_2$ (0,25 g, 0,88 mmol), préparé selon A. Orita *et al.*, *Chem. Eur. J.* (2001) 7, 3321. Après agitation à température ambiante pendant 72h, le mélange réactionnel est concentré sous vide puis purifié par chromatographie pour conduire au composé **74** (2,89 g).

LC-MS m/z 772,4 $[(M + \text{Na})^+]$. T_R = 10,23 min

(Méthyl 2-O-acétyl-3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-1-O-acétyl-

2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranose (75)

15 Le composé **74** (2,89 g, 3,86 mmol) est mis en solution dans du dichlorométhane (31 mL). A 0°C et sous argon, sont additionnés successivement de la triéthylamine (1,3 mL), de la 4-diméthylaminopyridine (0,235 g), et du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (2 mL). Après 3h d'agitation magnétique, le milieu réactionnel est dilué par du dichlorométhane, lavé par une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de potassium à 10%, à l'eau, séché (Na_2SO_4), filtré et concentré. Le résidu obtenu est purifié sur silice (acétate d'éthyle/cyclohexane) pour fournir le composé **75** (3,4 g).

LC-MS m/z 1010,6 $[(M + \text{Na})^+]$. T_R = 13,10 min

(Méthyl 2-O-acétyl-3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-azido-3-O-

25 benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α,β -D-glucopyranose (76)

A une solution du composé **75** (3,44 g, 3,48 mmol) dans de l'éther diéthylique (35 mL), est additionnée, à 0°C, de la benzylamine (BnNH_2) (14,5 mL). Après 8h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est placé à -18°C pendant

16h, puis à nouveau 2,5h à température ambiante. Le milieu est alors dilué par de l'acétate d'éthyle, puis neutralisé avec de l'HCl 1N à froid, lavé à l'eau, séché (Na_2SO_4), filtré et concentré, et purifié sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane 15/85) pour conduire à **76** (3,83 g).

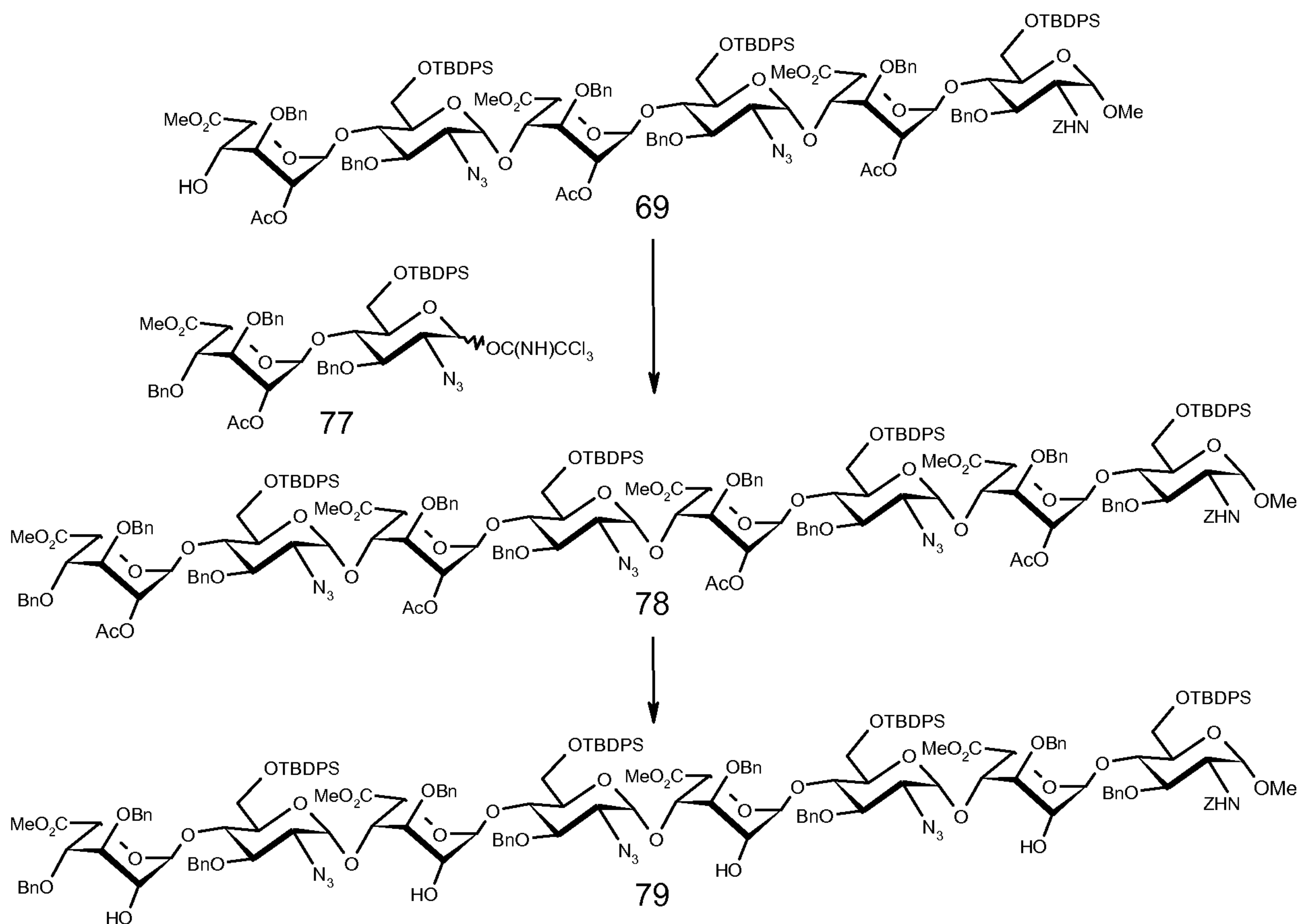
5 LC-MS m/z 963.6 $[(M + \text{NH}_4)^+]$. $T_R = 12,37, 12,47$ min

(Méthyl 2-O-acétyl-3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α,β -D-glucopyranose trichloroacétimide
(**77**)

10 A une solution du composé **76** (2,99 g, 3,16 mmol) dans le dichlorométhane (60 mL) et en présence de tamis moléculaire 4 Å en poudre (3 g), sont additionnés, à 0°C sous argon, du carbonate de césium (Cs_2CO_3) (1,6 g), puis du trichloroacétonitrile (CCl_3CN) (1,6 mL). Après 20 min d'agitation à 0°C, 7h à température ambiante, stockage à -18°C pendant 16h, puis agitation magnétique 8h à température ambiante,
15 stockage à -18°C pendant 16h, et enfin agitation magnétique 1h à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré, puis concentré. Le résidu est purifié sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane 15/85 + 0,1% de triéthylamine) pour donner le composé **77** (2,69 g).

LC-MS m/z 1113,4 $[(M + \text{Na})^+]$. $T_R = 14,58$ min

SCHEMA 16 : Préparation de l'octasaccharide 79



- 5 Méthyl (méthyl 2-O-acétyl-3,4-di-O-benzyl-α-L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(2-
azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)-
[(méthyl 2-O-acétyl-3-O-benzyl-α-L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-
O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)]2-(méthyl 2-O-acétyl-3-O-
benzyl-α-L-idopyranosyluronate)-(1→4)-3-O-benzyl-2-benzoyloxycarbonylamino-6-O-*tert*-
10 butyldiphénylsilyl-2-désoxy-α-D-glucopyranoside (78)

Un mélange de l'accepteur de glycosyle **69** (3,50 g, 1,32 mmol), de l'imidate **77** (2,16 g, 1,98 mmol) et de tamis moléculaire 4 Å en poudre (1,48 g) dans le dichlorométhane (69 mL) est agité sous atmosphère d'argon pendant 1 heure à température ambiante. Le mélange réactionnel est refroidi à -20°C et on ajoute une solution 1M de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle dans le dichlorométhane (297 µL). Après 2h30, le milieu réactionnel est neutralisé par addition d'hydrogénocarbonate de sodium solide. Après filtration sur Celite®, le milieu réactionnel est dilué avec du dichlorométhane (400 mL). La phase organique est lavée successivement avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 2%, avec de l'eau puis séchée sur

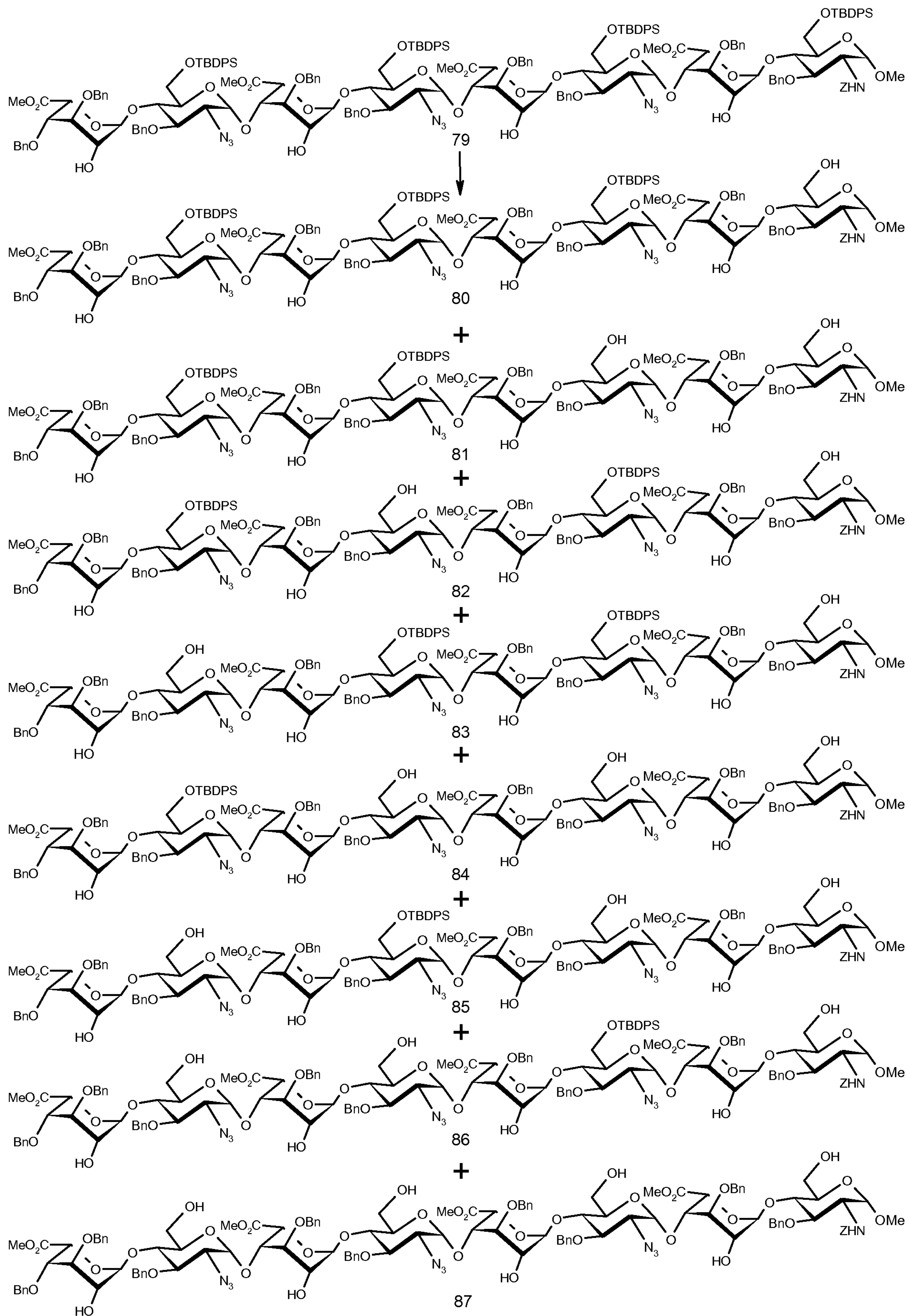
sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne Sephadex[®] LH20 (190 x 3,2 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1) suivie d'une chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 4/1) pour donner 3,04 g du composé **78**.

5 R_f = 0,30, gel de silice, cyclohexane/acétate d'éthyle 3/1

Méthyl (méthyl 3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-[(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)]₂-(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-benzyl-2-benzyloxycarbonylamino-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranoside (**79**)

A une solution du composé **78** (2,23 g, 0,623 mmol) dans un mélange dichlorométhane/méthanol 2/3 (187 mL) contenant du tamis 3Å (78 mg) est ajoutée sous atmosphère d'argon et à 0°C une solution 1 M de méthylate de sodium dans le méthanol (99,7 μ L). Après 24 heures à température ambiante, le milieu réactionnel est neutralisé avec de la résine Dowex AG 50 WX4 H⁺. Après filtration et concentration, le résidu est chromatographié sur colonne Sephadex[®] LH20 (120 x 3 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1) suivie d'une chromatographie flash sur colonne de gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 100/0 $\rightarrow$ 66/34) pour donner 1,80 g du composé **79**.

R_f = 0,38, gel de silice, cyclohexane/acétate d'éthyle 3/1 v/v

SCHEMA 17 : Préparation des octasaccharides **80**, **81**, **82**, **83**, **84**, **85**, **86** et **87**

Méthyl (méthyl 3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-[(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)]₂-(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-benzyl-2-[[benzyloxy]carbonyl]amino}-2-désoxy- α -D-glucopyranoside (**80**)

Méthyl (méthyl 3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-benzyl-2-[[benzyloxy]carbonyl]amino}-2-désoxy- α -D-glucopyranoside (**81**)

Méthyl (méthyl 3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-benzyl-2-[[benzyloxy]carbonyl]amino}-2-désoxy- α -D-glucopyranoside (**82**)

Méthyl (méthyl 3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-[(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)]₂-(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-benzyl-2-[[benzyloxy]carbonyl]amino}-2-désoxy- α -D-glucopyranoside (**87**)

A une solution du composé **79** (373 mg, 0,11 mmol) dans le méthanol (14 mL) est ajouté le fluorure d'ammonium (324 mg, 8,74 mmol). Après 20 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est déposé sur une colonne de gel Sephadex[®] LH20 (120 x 3 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v) suivie d'une chromatographie flash sur colonne de gel de silice (toluène/acétone 1/0 $\rightarrow$ 7/3 v/v) pour donner successivement :

- Le composé **80** (58,8 mg)

CCM : R_f = 0,63, gel de silice, toluène/acétone 65/35 v/v

- Le composé **81** (44,4 mg)

CCM : Rf = 0,53, gel de silice, toluène/acétone 65/35 v/v

- Le composé **82** (37,7 mg)

CCM : Rf = 0,45, gel de silice, toluène/acétone 65/35 v/v

- Un mélange du composé **83** et du composé **84** (54,0 mg)

5 - Un mélange du composé **85** et du composé **86** (48,3 mg)

- Le composé **87** (26,6 mg)

CCM : Rf = 0,14, gel de silice, toluène/acétone 65/35 v/v

10 Méthyl (méthyl 3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4) -(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-benzyl-2-[(benzyloxy)carbonylamino]-2-désoxy- α -D-glucopyranoside (**83**)

15 Méthyl (méthyl 3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-[(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)]₂-(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-benzyl-2-[(benzyloxy)carbonylamino]-2-désoxy- α -D-glucopyranoside (**84**)

20 Le mélange des composés **83** et **84** (260 mg) est purifié par chromatographie flash sur colonne de gel de silice (toluène/méthanol 100/0 $\rightarrow$ 85/15 v/v) pour donner le composé **83** (27,8 mg).

CCM : Rf = 0,22, gel de silice, toluène/méthanol 85/15 v/v

25 Les fractions restantes sont à nouveau purifiées par chromatographie flash sur colonne de gel de silice (dichlorométhane/méthanol 100/0 $\rightarrow$ 97/3 v/v pour donner le composé **84** (45,3 mg).

CCM : Rf = 0,13, gel de silice, toluène/méthanol 85/15 v/v

30 Méthyl (méthyl 3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-benzyl-2-[(benzyloxy)carbonylamino]-2-désoxy- α -D-

35

glucopyranoside (85)

Méthyl (méthyl 3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-benzyl-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino-2-désoxy- α -D-glucopyranoside (86)

Le mélange des composés **85** et **86** (135 mg) est purifié par une chromatographie HPLC sur colonne de gel de silice C18 (Waters[®] Sunfire, 5 μ m, 150 x 19 mm, acétonitrile/eau 9/1 + acide trifluoroacétique 0,1%) pour donner successivement :

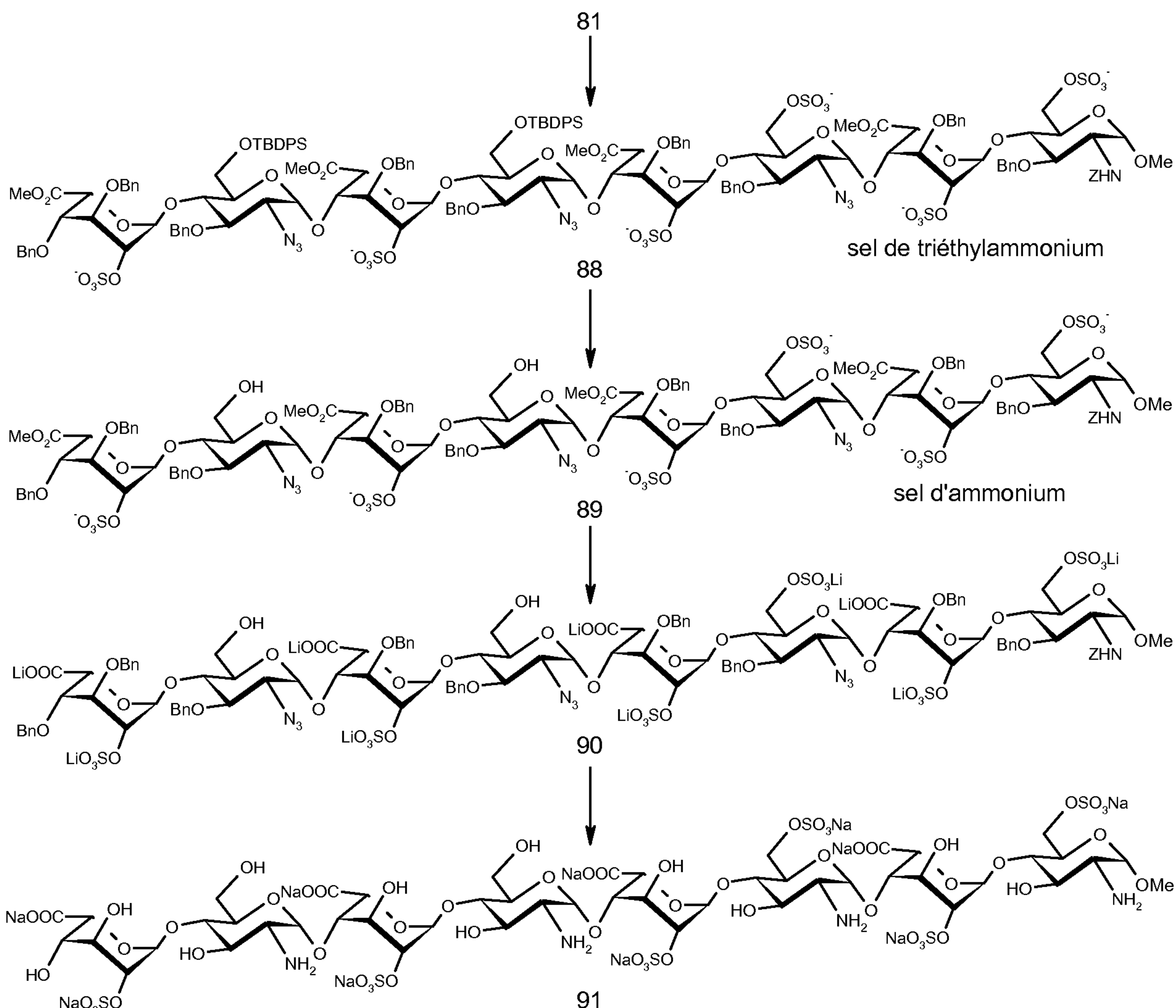
- Le composé **85** (32,6 mg), après une chromatographie d'exclusion de taille (Sephadex[®] LH20, 120 x 3 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v)

Masse : méthode "ESI", mode négatif : masse théorique= 2698,96 ; masse expérimentale : 2698,55 $\pm$ 0,65 u.m.a.

- Le composé **86** (26,5 mg), après une chromatographie d'exclusion de taille (Sephadex[®] LH20, 120 x 3 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v)

Masse : méthode "ESI", mode négatif : masse théorique= 2698,96 ; masse expérimentale : 2698,95 $\pm$ 1,05 u.m.a.

53

SCHEMA 18 : Préparation de l'octasaccharide **91**

5

Méthyl (méthyl 3,4-di-O-benzyl-2-O-triéthylammonium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl-2-O-triéthylammonium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl-2-O-triéthylammonium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-triéthylammonium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl-2-O-triéthylammonium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-benzyl-2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-désoxy-6-O-triéthylammonium sulfonato- α -D-glucopyranoside (**88**)

15

Le composé **81** (69 mg, 23,5 μ mol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation du composé **28** pour donner le composé **88** (85,1 mg)

après chromatographie d'exclusion de taille (Sephadex[®] LH20, 120 x 3 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v).

CCM : R_f = 0,62, gel de silice, acétate d'éthyle/pyridine/acide acétique/eau 17/9/2,2/5 v/v/v/v.

5

Méthyl (méthyl 3,4-di-O-benzyl-2-O-ammonium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-(méthyl 3-O-benzyl-2-O-ammonium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-(méthyl 3-O-benzyl-2-O-ammonium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-ammonium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-(méthyl 3-O-benzyl-2-O-ammonium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1→4)-3-O-benzyl-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-désoxy-6-O-ammonium sulfonato- α -D-glucopyranoside (**89**)

A une solution du composé **88** (85,1 mg, 21,1 μ mol) dans le méthanol (2,7 mL) est ajouté le fluorure d'ammonium (31,3 mg, 0,846 mmol). Après 48 heures à 55°C, le mélange réactionnel est déposé sur colonne de gel Sephadex[®] LH20 (95 x 2 cm) éluée par le *N,N*-diméthylformamide pour donner le composé **89** (64 mg).

$[\alpha]_D^{19,4^\circ}$ (c 1,0 ; MeOH)

Méthyl (3,4-di-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de lithium)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-(3-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de lithium)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-(3-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de lithium)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-lithium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-(3-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de lithium)-(1→4)-3-O-benzyl-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-désoxy-6-O-lithium sulfonato- α -D-glucopyranoside (**90**)

Le composé **89** (63,3 mg ; 17,8 μ mol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation du composé **29**. Une chromatographie sur colonne de gel Sephadex[®] LH20 (120 x 3 cm, dichlorométhane/éthanol/eau 50/50/1 v/v/v) donne le composé **90** (49,8 mg).

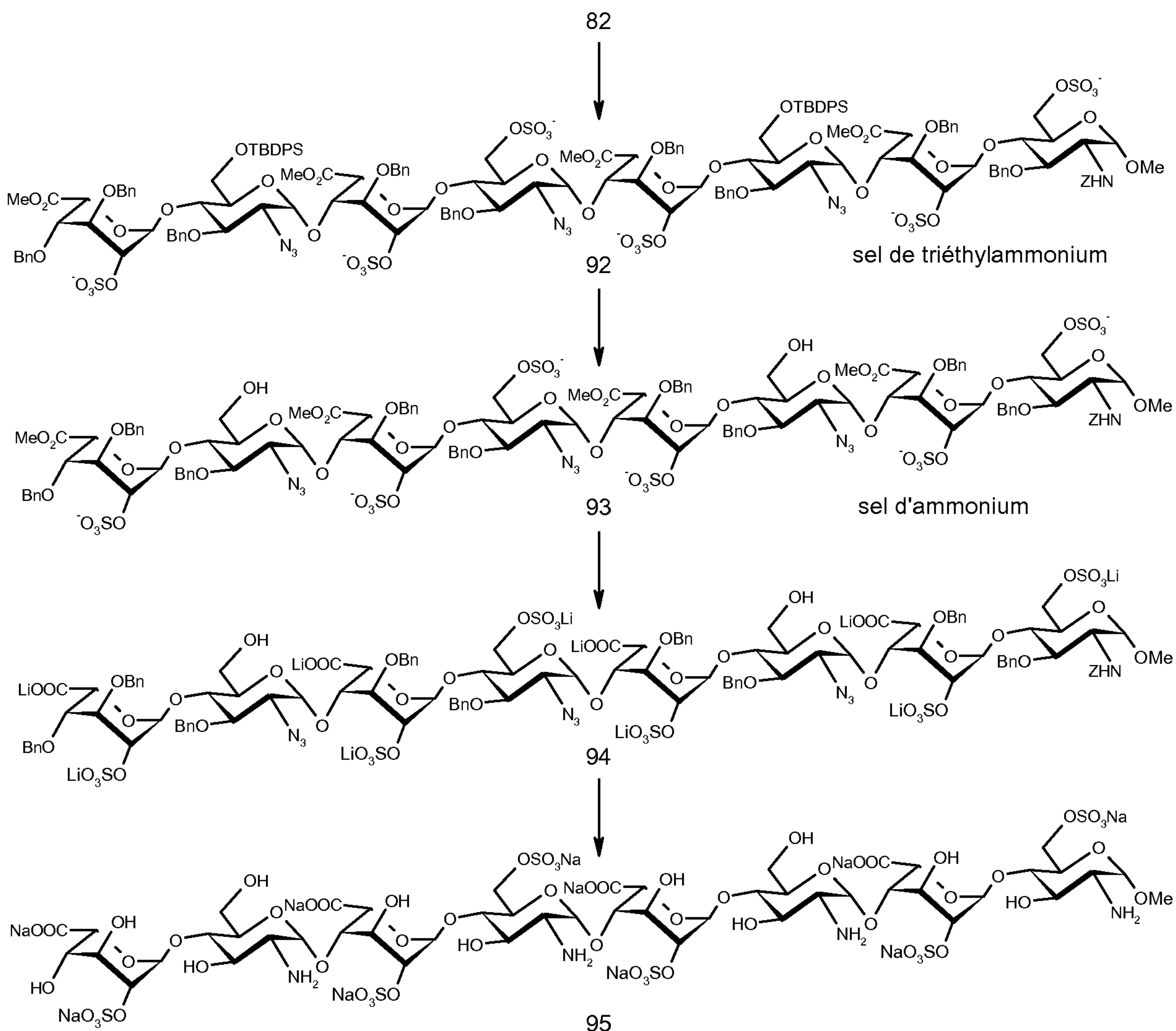
$[\alpha]_D^{14,6^\circ}$ (c 1,0 ; MeOH)

Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1→4)-(2-

- amino-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-amino-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-amino-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-amino-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato- α -D-glucopyranoside (**91**)
- 5

- A une solution du composé **90** (7,6 mg ; 2,6 μ mol) dans un mélange *tert*-butanol/eau 1/1 v/v (516 μ L) sont ajoutés, à température ambiante, successivement le formiate d'ammonium (21,2 mg ; 0,33 μ mol) et le palladium sur charbon 10% (49,4 mg).
- 10 Après 4 heures d'agitation, le milieu réactionnel est filtré (filtre Millipore[®] LSWP 5 μ m) et déposé sur une colonne de gel Sephadex[®] G-25 fine (95 x 2 cm) éluée par une solution aqueuse de NaCl 0,2 M. Les fractions contenant le composé attendu sont réunies, et déposées sur une colonne de gel Sephadex[®] G-25 fine (95 x 2 cm) éluée par de l'eau. Le produit brut **91** ainsi obtenu (5,5 mg) est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

56

SCHEMA 19 : préparation de l'octasaccharide **95**

- 5 Méthyl (méthyl 3,4-di-O-benzyl-2-O-triéthylammonium sulfonato- α -L-
idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-2-désoxy- α -
D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl-2-O-triéthylammonium sulfonato- α -L-
idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-triéthylammonium
sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl-2-O- triéthylammonium
10 sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-*tert*-
butyldiphenylsilyl- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl-2-O-triéthylammonium
sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-benzyl-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino-2-
désoxy-6-O-triéthylammonium sulfonato- α -D-glucopyranoside (**92**)

Le composé **82** (16,5 mg, 5,6 μ mol) est traité selon le même mode opératoire
15 que celui décrit pour la préparation du composé **28** pour donner le composé **92** (21,5

mg) après chromatographie sur colonne de gel Sephadex[®] LH20 (120 x 3 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v).

CCM : R_f = 0,73, gel de silice, acétate d'éthyle/pyridine/acide acétique/eau 28/16/3,8/9 v/v/v/v.

5

Méthyl (méthyl 2-O-ammonium sulfonato-3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-(méthyl 2-O-ammonium sulfonato-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(6-O-ammonium sulfonato 2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-(méthyl 2-O-ammonium sulfonato-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-(méthyl 2-O-ammonium sulfonato-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1→4)-6-O-ammonium sulfonato-3-O-benzyl-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-désoxy- α -D-glucopyranoside (93)

Le composé **92** (21,5 mg, 5,3 μ mol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation du composé **89** pour donner le composé **93** (21,5 mg) après chromatographie d'exclusion de taille (Sephadex[®] LH20, 95 x 2 cm, *N,N*-diméthylformamide).

CCM : R_f = 0,63, gel de silice, acétate d'éthyle/pyridine/acide acétique/eau 11/7/1,6/4 v/v/v/v.

20

Méthyl (3,4-di-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de lithium)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-(3-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de lithium)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-lithium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-(3-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de lithium)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-(3-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de lithium)-(1→4)-3-O-benzyl-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-désoxy-6-O-lithium sulfonato- α -D-glucopyranoside (94)

Le composé **93** (14,7 mg, 4,1 μ mol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation du composé **31** pour donner le composé **94** (13,0 mg) après chromatographie d'exclusion de taille (Sephadex[®] LH20, 95 x 2 cm, dichlorométhane/éthanol/eau 50/50/1 v/v/v).

CCM : R_f = 0,56, gel de silice, acétate d'éthyle/pyridine/acide acétique/eau 28/16/3,8/9 v/v/v/v

35

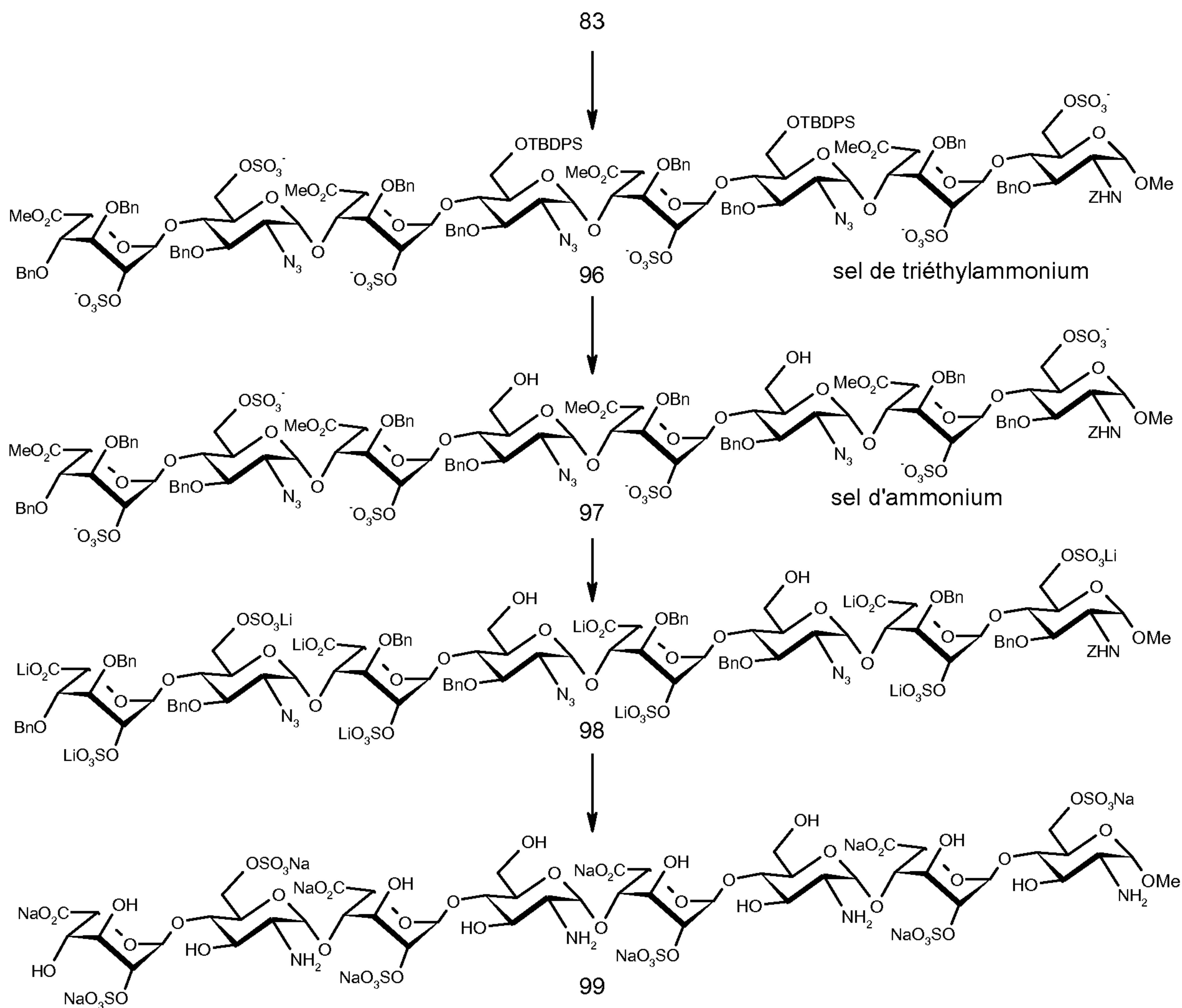
- Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-amino-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)- (1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-amino-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-amino-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-amino-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato- α -D-glucopyranoside (**95**)
- 5

A une solution du composé **94** (13 mg, 4,4 μ mol) dans un mélange *tert*-butanol/eau 1/1 v/v (883 μ L) sont ajoutés du formiate d'ammonium (36 mg, 0,57 mmol) et du palladium sur charbon 10% (34 mg). Après 4 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré (filtre Millipore[®] LSWP 5 μ m) et concentré à sec. Le résidu est déposé sur une colonne de gel Sephadex[®] G25-fine (95 x 2 cm) éluée par une solution aqueuse de NaCl 0,2 M. Les fractions contenant le composé attendu sont réunies, et déposées sur une colonne de gel Sephadex[®] G-25-fine (95 x 2 cm) éluée par de l'eau. Le produit brut **95** ainsi obtenu (2,5 mg) est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

10

15

59

SCHEMA 20 : préparation de l'octasaccharide **99**

5

Méthyl (méthyl 3,4-di-O-benzyl-2-O-triéthylammonium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-triéthylammonium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-[(méthyl 3-O-benzyl-2-O-triéthylammonium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl-2-O-triéthylammonium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)]₂-3-O-benzyl-2-[(benzyloxy)carbonylamino]-2-désoxy-6-O-triéthylammonium sulfonato- α -D-glucopyranoside (**96**)

Le composé **83** (35,1 mg , 12,0 μ mol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation du composé **28** pour donner le composé **96** (46,3 mg) après chromatographie sur colonne de gel Sephadex[®] LH20 (120 x 3 cm,

dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v).

$[\alpha]_D^{111^\circ}$ (c 0,95 ; CH₂Cl₂)

Méthyl (méthyl 2-O-ammonium sulfonato-3,4-di-O-benzyl- - α -L-
 5 idopyranosyluronate)-(1→4)-(6-O-ammonium sulfonato -azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -
D-glucopyranosyl)-(1→4)-(méthyl 2-O-ammonium sulfonato 3-O-benzyl- α -L-
idopyranosyluronate)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-
(méthyl 2-O-ammonium sulfonato-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1→4)-(2-azido-
3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-(méthyl 2-O-ammonium sulfonato-3-O-
 10 benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1→4)-6-O-ammonium sulfonato-3-O-benzyl-2-
{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-désoxy- α -D-glucopyranoside (97)

Le composé **96** (45,0 mg, 11,2 μ mol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation du composé **89** pour donner le composé **97** (30,8 mg) après chromatographie sur colonne de gel Sephadex[®] LH20 (95 x 2 cm, *N,N*-
 15 diméthylformamide).

$[\alpha]_D^{14,7^\circ}$ (c 0,95 ; MeOH)

Méthyl (3,4-di-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de
lithium)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-lithium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-
 20 (1→4)-[(3-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de lithium)-(1→4)-(2-
azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)]₂-(méthyl 3-O-benzyl-2-O-lithium
sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de lithium)-(1→4)-3-O-benzyl-2-
{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-désoxy-6-O-lithium sulfonato- α -D-glucopyranoside (98)

Le composé **97** (27,1 mg, 7,6 μ mol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation du composé **29** pour donner le composé **98** (20,7 mg) après chromatographie sur colonne de gel Sephadex[®] LH20 (95 x 2 cm, dichlorométhane/éthanol/eau 50/50/1 v/v/v).

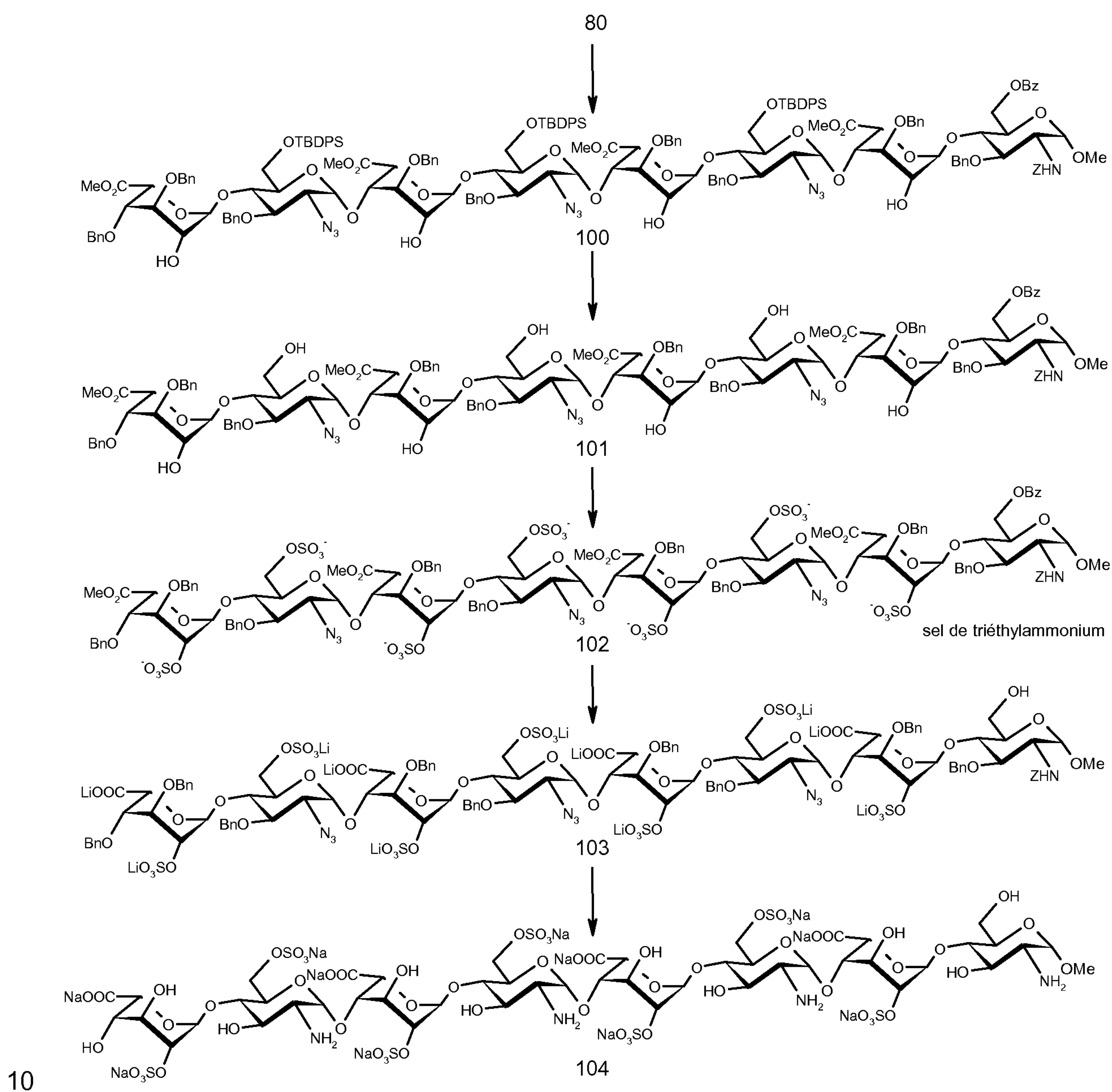
$[\alpha]_D^{14,4^\circ}$ (c 1,01 ; MeOH)

Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1→4)-(2-
amino-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-(1→4)-[(2-O-sodium
sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1→4)-(2-amino-2-désoxy- α -D-
glucopyranosyl)-(1→4)]₂-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-
 30 (1→4)-2-amino-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato- α -D-glucopyranoside (99)

Le composé **98** (17,5 mg, 5,9 μ mol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation du composé **91** pour donner le composé **99** (9,5 mg).

Masse : méthode "ESI", mode négatif : masse théorique= 2081,38 ; masse
5 expérimentale : $1993,28 \pm 0,14$ u.m.a. (acides iduroniques observés sous forme COOH).

SCHEMA 21 : préparation de l'octasaccharide **104**



Méthyl (méthyl 3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-

benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-[(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphénylsilyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)]₂-(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-O-benzoyl-3-O-benzyl-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-désoxy- α -D-

5 glucopyranoside (100)

Une solution du composé **80** (355 mg, 0,117 mmol), d'anhydride benzoïque (75,8 mg, 0,335 mmol) et de triéthylamine (47,3 μ L, 0,335 mmol) dans le 1,2-dichloroéthane (5,6 mL) est agitée à 60°C pendant 24 heures puis 64 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est déposé sur une colonne de gel
10 Sephadex[®] LH20 (120 x 3 cm) éluée par un mélange dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v suivie d'une chromatographie flash sur colonne de gel de silice (toluène/acétone 100/0 $\rightarrow$ 85/15 v/v) pour donner le composé **100** (193,2 mg).

CCM : R_f = 0,38, gel de silice, cyclohexane/acétate d'éthyle 2/1 v/v

15 Méthyl (méthyl 3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-[(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)]₂-(méthyl 3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-O-benzoyl 3-O-benzyl-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-désoxy- α -D-glucopyranoside (101)

20 Le composé **100** (60,0 mg, 0,018 mmol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation du composé **89** pour donner le composé **101** (46,1 mg) après chromatographie sur colonne de gel Sephadex[®] LH20 (120 x 3 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v).

Masse : méthode "ESI", mode négatif : masse théorique = 2564,66 ; masse
25 expérimentale : 2563,66 $\pm$ 0,19 u.m.a.

Méthyl (méthyl 3,4-di-O-benzyl-2-O-triéthylammonium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-triéthylammonium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-[(méthyl 3-O-benzyl-2-O-triéthylammonium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-triéthylammonium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)]₂-(méthyl 3-O-benzyl-2-O-triéthylammonium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-O-benzoyl-3-O-benzyl-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-désoxy- α -D-glucopyranoside (102)

35 Le composé **101** (42,9 mg, 0,016 mmol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation du composé **28** pour donner le composé

102 (28,7 mg) après chromatographie sur colonne Sephadex[®] LH20 (120 x 3 cm, dichlorométhane/éthanol 1/1 v/v) puis chromatographie flash sur colonne de gel de silice C₁₈ (40-60 µm ; A : méthanol, eau 5%, acétate d'ammonium 23 mM ; B : acétonitrile, méthanol 45%, eau 5%, acétate d'ammonium 17 mM ; A → B 100/0→70/30) suivie d'un
 5 dessalage sur colonne Sephadex[®] LH20 (95 x 2 cm, dichlorométhane/éthanol/eau 50/50/1 v/v/v).

Méthyl (3,4-di-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato-α-L-idopyranosyluronate de lithium)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-lithium sulfonato-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)-[(3-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato-α-L-idopyranosyluronate de lithium)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-lithium sulfonato-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)]₂-(3-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato-α-L-idopyranosyluronate de lithium)-(1→4)-3-O-benzyl-2-[(benzyloxy)carbonylamino]-2-désoxy-α-D-glucopyranoside (**103**)

Le composé **102** (28,7 mg, 7,5 µmol) est traité selon le même mode opératoire
 15 que celui décrit pour la préparation du composé **29** pour donner le composé brut **103** (17,3 mg).

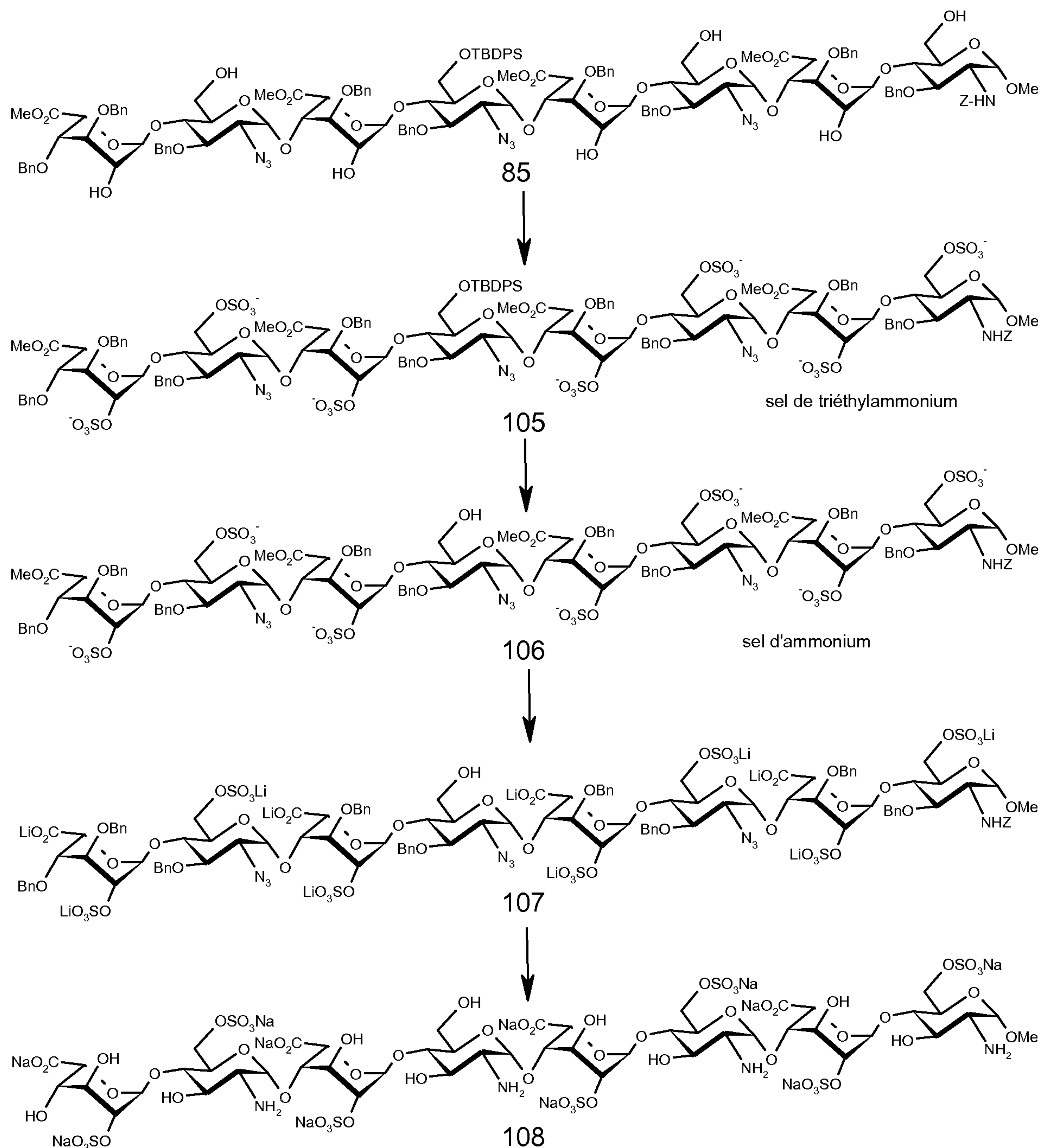
Méthyl (2-O-sodium sulfonato-α-L-idopyranosyluronate de sodium)-(1→4)-(2-amino-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)-[(2-O-sodium sulfonato-α-L-idopyranosyluronate de sodium)-(1→4)-(2-amino-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-α-D-glucopyranosyl)-(1→4)]₂-(2-O-sodium sulfonato-α-L-idopyranosyluronate de sodium)-(1→4)-2-amino-2-désoxy-α-D-glucopyranoside (**104**)

Le composé **103** (17,3 mg, 5,7 µmol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation du composé **91**. Le composé brut **104**, ainsi obtenu,
 25 est de nouveau saponifié. A une solution du composé brut **104** dans un mélange tétrahydrofurane/méthanol 1/1 v/v (506 µL) est ajoutée, à 0°C une solution 0,7 M d'hydroxyde de lithium dans l'eau (202 µL, qsp pour avoir une concentration finale de 0,2 M). Après 1 heure à 0°C puis 16 heures à température ambiante, le milieu réactionnel est chromatographié sur une colonne d'exclusion (Sephadex[®] G 25 fine, 95
 30 x 2 cm, NaCl 0,2 M puis Sephadex[®] G 25 fine, 95 x 2 cm, eau) pour donner le composé **104** (6,5 mg).

¹H RMN [600 MHz] (D₂O) δ des protons anomériques : 5,45 ; 5,44 ; 5,43 ; 5,26 ; 5,25 ; 5,24 ; 5,18 ; 4,98 ppm

64

SCHEMA 22 : préparation de l'octasaccharide 108



- 5 Méthyl (méthyl 3,4-di-O-benzyl-2-O-triéthylammonium sulfonato- α -L-
idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-triéthylammonium
sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl-2-O-triéthylammonium
sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-6-O-*tert*-
butyldiphénylsilyle-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl-2-O-
10 triéthylammonium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-

désoxy-6-O-triéthylammonium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl-2-O-triéthylammonium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-benzyl-2-désoxy-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino-6-O-triéthylammonium sulfonato- α -D-glucopyranoside
(105)

5 Le composé **85** (31,4 mg, 11,6 μ mol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation du composé **28** pour donner le composé **105** (40,2 mg) après chromatographie sur colonne de gel Sephadex[®] LH20 (120 x 3 cm, dichlorométhane/éthanol/eau 50/50/1 v/v/v).

10 Méthyl (méthyl 2-O-ammonium sulfonato-3,4-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(6-O-ammonium sulfonato-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 2-O-ammonium sulfonato-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 2-O-ammonium sulfonato-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(6-O-
15 ammonium sulfonato-2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 2-O-ammonium sulfonato-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-O-ammonium sulfonato-3-O-benzyl-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino-2-désoxy- α -D-glucopyranoside
(106)

20 Le composé **105** (38,4 mg, 9,68 μ mol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation du composé **89** pour donner le composé **106** (28,4 mg) après chromatographie sur colonne de gel Sephadex[®] LH20 (95 x 2 cm, N,N-diméthylformamide).

R_f = 0.21 (AcOEt-pyridine-AcOH-H₂O 28/16/3.8/9).

25 Méthyl (3,4-di-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de lithium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-lithium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(3-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de lithium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(3-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de lithium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-
30 lithium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(3-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de lithium)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-benzyl-2-désoxy-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino-6-O-lithium sulfonato- α -D-glucopyranoside (**107**)

Le composé **106** (28,4 mg, 7,62 μ mol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation du composé **89** pour donner le composé **107** (28,0

mg) après chromatographie sur colonne de gel Sephadex[®] LH20 (95 x 2 cm, dichlorométhane/éthanol/eau 50/50/1 v/v/v).

R_f = 0.12 (AcOEt-pyridine-AcOH-H₂O 28/16/3.8/9).

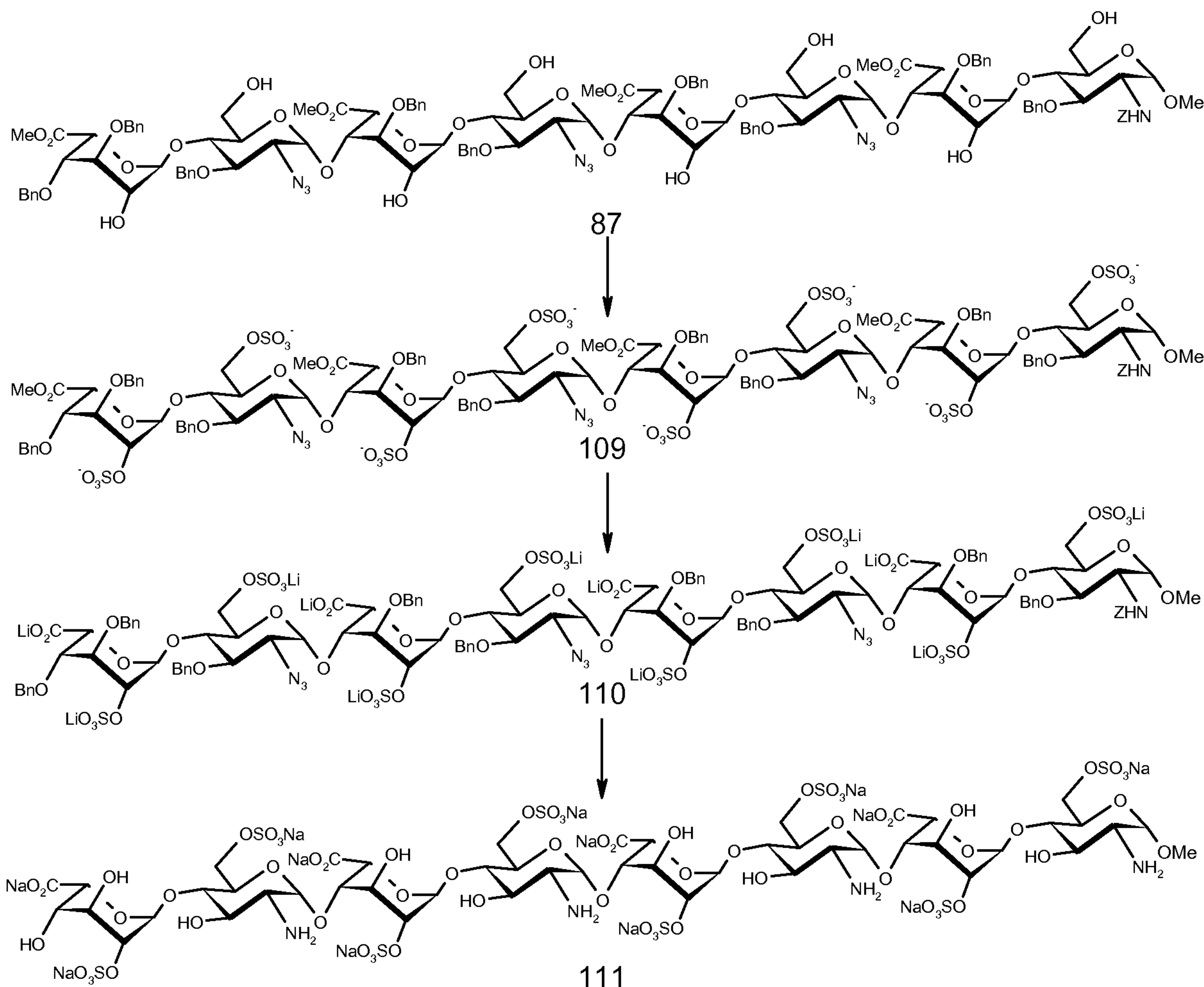
- 5 Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1-4)-(2-amino-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-(1-4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1-4)-(2-amino-2-désoxy- α -D-glucopyranosyl)-(1-4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1-4)-(2-amino-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-(1-4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1-4)-2-amino-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato- α -D-glucopyranoside (**108**)
- 10

Le composé **107** (5,8 mg, 2,85 μ mol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation du composé **91** pour donner le composé **108** (2,5 mg) qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

- 15 ¹H RMN [600 MHz] (D₂O) δ des protons anomériques : 5,45 ; 5,44 ; 5,42 ; 5,26 ; 5,25 ; 5,24 ; 5,17 ; 5,03 ppm

67

SCHEMA 23 : préparation de l'octasaccharide 111



- 5 Méthyl (méthyl 3,4-di-O-benzyl-2-O-triéthylammonium sulfonato- α -L-
idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-triéthylammonium
sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-[(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl-2-O-triéthylammonium
sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-
triéthylammonium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)]₂-(1 $\rightarrow$ 4)-(méthyl 3-O-benzyl-2-O-
10 triéthylammonium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate)-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-benzyl-2-
benzyloxycarbonylamino-2-désoxy-6-O-triéthylammonium sulfonato- α -D-
glucopyranoside (109)

Le composé **87** (37,0 mg, 0,15 mmol) est séché par co-distillation de *N,N*-diméthylformamide (3 x 1,4 mL) puis est mis en solution dans le *N,N*-diméthylformamide (1,4 mL). A cette solution on ajoute le complexe trioxyde de soufre-triéthylamine (109 mg ; 6,01 mmol). Le mélange est agité pendant 16 heures à 55 °C à l'abri de la lumière
15 puis l'excès de réactif est détruit avec du méthanol (25 μ L). Le milieu réactionnel est

déposé sur une colonne Sephadex[®] LH20 (120 x 3 cm) éluée par mélange dichlorométhane/éthanol 1/1 pour conduire au composé **109** (59,8 mg).

R_f = 0,26, gel de silice, acétate d'éthyle/pyridine/acide acétique/eau 28/16/3,8/9.

5 Méthyl (3,4-di-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de lithium)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-lithium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-[(1→4)-(3-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de lithium)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzyl-2-désoxy-6-O-lithium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)]₂-(1→4)-(3-O-benzyl-2-O-lithium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de lithium)-(1→4)-3-O-benzyl-2-
 10 benzyloxycarbonylamino-2-désoxy-6-O-lithium sulfonato- α -D-glucopyranoside (**110**)

A une solution du composé **109** (57,3 mg, 13,7 μ mol) dans un mélange tétrahydrofurane/méthanol 1/1 v/v (2,2 mL) est ajoutée, à 0 °C, une solution 0,7 M d'hydroxyde de lithium dans l'eau (0,88 mL ; q.s.p concentration finale de 0,2 M). Après 1 heure à 0 °C puis 16 heures à température ambiante, le milieu réactionnel est déposé
 15 sur une colonne Sephadex[®] LH20 (120 x 3 cm) éluée par mélange dichlorométhane/éthanol/eau 50/50/1 v/v/v pour conduire au composé **110** (38,1 mg)

[α]_D 13,1° (c 1,0 ; MeOH)

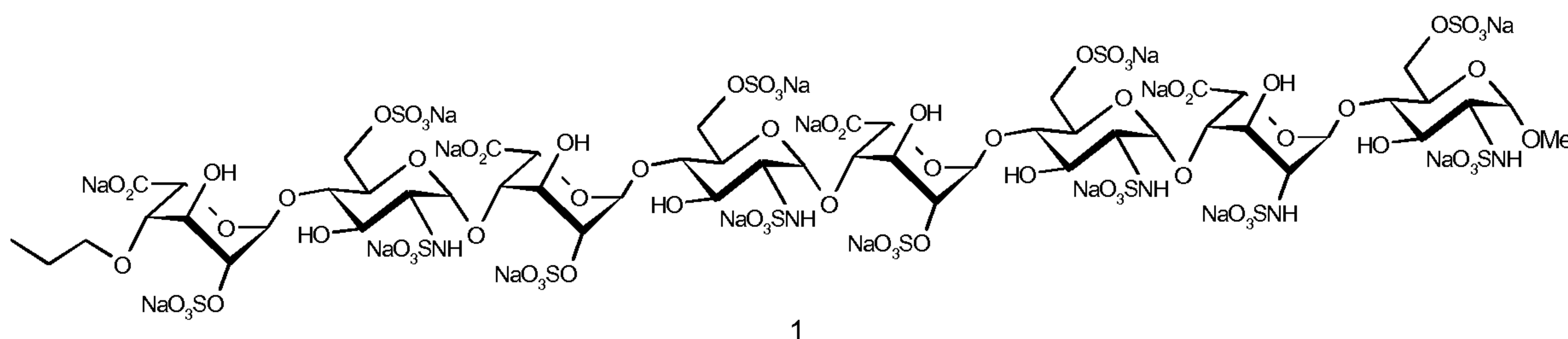
20 Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1→4)-(2-amino-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)-[(1→4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1→4)-(2-amino-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato- α -D-glucopyranosyl)]₂-(1→4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1→4)-2-amino-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato- α -D-glucopyranoside (**111**)

A une solution du composé **110** (40 mg, 12,8 μ mol) dans un mélange *tert*-butanol/eau 1/1 v/v (2,6 mL) sont ajoutés du formiate d'ammonium (105 mg, 1,67 mmol) et du palladium sur charbon 10% (260 mg). Après 4 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré (filtre Millipore[®] LSWP 5 μ m) et concentré à sec. Le résidu est déposé sur une colonne de gel Sephadex[®] G25-fine (95 x 2 cm) éluée par une solution aqueuse de NaCl 0,2 M. Les fractions contenant le composé attendu sont
 25 réunies, et déposées sur une colonne de gel Sephadex[®] G-25-fine (95 x 2 cm) éluée par de l'eau. Le produit brut **111**, ainsi obtenu (14,7 mg), est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Masse : méthode "ESI", mode négatif : masse théorique= 2285,47 ; masse expérimentale : 2197,20 $\pm$ 0,34 u.m.a. (acides iduroniques observés sous forme
 35 COOH).

Exemples de composés selon l'invention :

EXEMPLE 1 : Méthyl (4-O-propyl-2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-[(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)]₂-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranoside (composé n° 1)



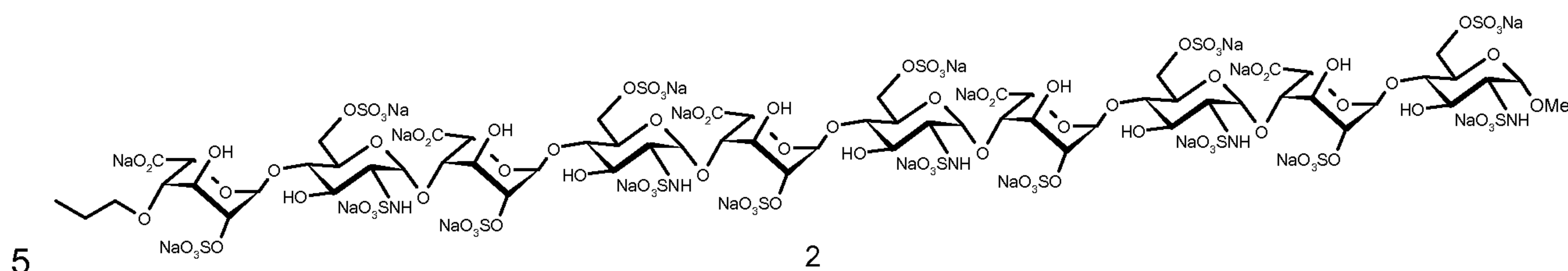
A une solution du composé **30** (180 mg, 0,077 mmol) dans une solution saturée aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium (15 mL, 100 mL/mmol) fraîchement préparée sont ajoutés, à 0°C et sous atmosphère d'argon, l'hydrogénocarbonate de sodium solide (1,17 g, 13,9 mmol) puis par portions en 30 minutes le complexe pyridine-trioxyde de soufre (985 mg, 6,19 mmol). Après 16 heures à température ambiante, on dépose le mélange réactionnel sur une colonne de Sephadex® G-25 fine (90 x 3 cm) éluée par une solution aqueuse de NaCl 0,2 M. Les fractions contenant le composé attendu sont réunies, et déposées sur une colonne de Sephadex® G-25 fine (90 x 3 cm) éluée par de l'eau. Après concentration des fractions contenant le composé attendu, on obtient 200 mg du composé **1**.

¹H RMN [600 MHz] (D₂O) δ des protons anomériques : 5,45 ; 5,42 (2 H) ; 5,22 ; 5,21 ; 5,20 ; 5,18 ; 5,03 ppm.

Masse : méthode "ESI", mode négatif : masse théorique= 2735,72 ; masse expérimentale : 2734 u.m.a.

EXEMPLE 2 : Méthyl (4-O-propyl-2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy -6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-[(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-

(1→4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)-α-D-glucopyranosyl-
(1→4)]₃-(2-O-sodium sulfonato-α-L-idopyranosyluronate de sodium)-(1→4)-2-désoxy-6-
O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)-α-D-glucopyranoside (composé n° 2)

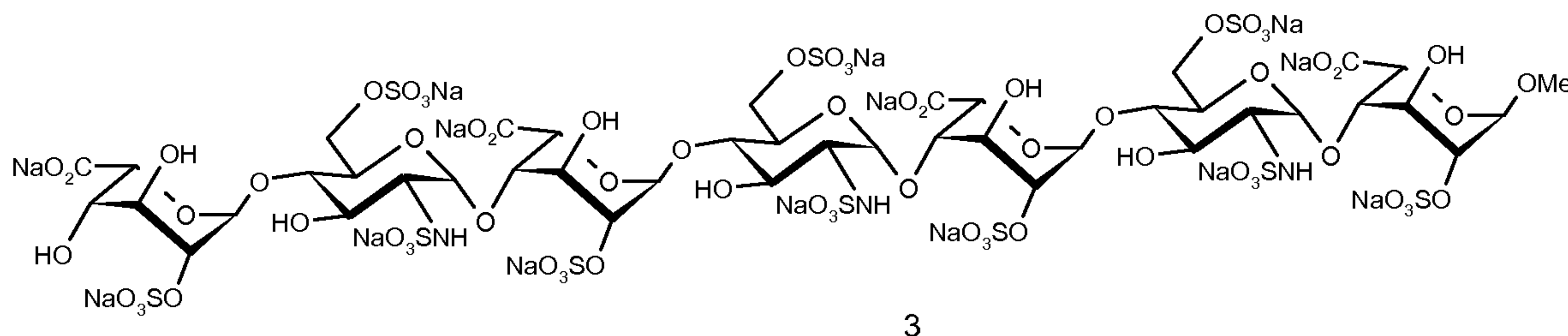


Le composé **37** (29,5 mg, 11,56 μmol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation de l'exemple 1 pour donner le composé **2** (7,4 mg) après purification sur chromatographie échangeuse d'ions (colonne SAX, conditions :
 10 0,5 mL/min, A : H₂O, B : NaCl 2 M, gradient 30% de B à 90% en 30 min) suivie d'une chromatographie sur colonne de gel Sephadex® G-25 fine (54 x 1,7 cm, eau).

¹H RMN [600 MHz] (D₂O) δ des protons anomériques : 5,45 ; 5,42 ; 5,41 (2 H) ; 5,22 ; 5,21 (2H) ; 5,20 ; 5,18 ; 5,03 ppm.

Masse : méthode "ESI", mode négatif : masse théorique= 3401,12 ; masse
 15 expérimentale : 3400,40 ± 0,76 u.m.a.

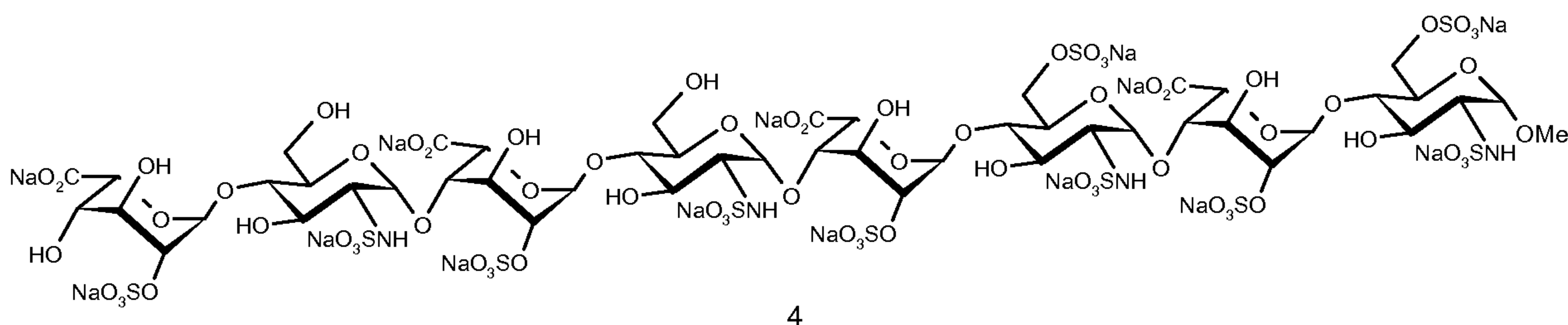
EXEMPLE 3 : [Méthyl (2-O-sodium sulfonato-α-L-idopyranosyluronate de
sodium)-(1→4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)-α-D-
glucopyranosyl)-(1→4)-[(2-O-sodium sulfonato-α-L-idopyranosyluronate de sodium)-
 20 (1→4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)-α-D-glucopyranosyl)-
(1→4)]₂-2-O-sodium sulfonato-α-L-idopyranoside]-uronate de sodium (composé n° 3)



Le composé brut **55** (48,7 mg) est traité selon le même mode opératoire que
 25 celui décrit pour la préparation de l'exemple 1 pour donner le composé **3** (37,6 mg).

¹H RMN [600 MHz] (D₂O) δ des protons anomériques : 5,43 (2H) ; 5,35 ; 5,25 ; 5,24 ; 5,19 ; 5,18 ; 5,09 ppm.

EXEMPLE 4 : Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranoside (**composé n° 4**)



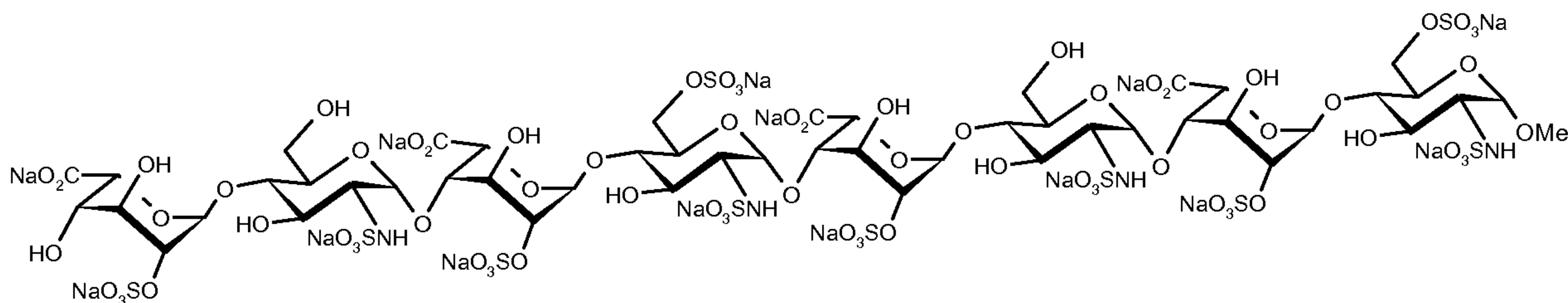
10

Le composé **91** (5,5 mg, 2,64 μ mol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation de l'exemple 1 pour donner le composé **4** (4,5 mg).

^1H RMN [600 MHz] (D_2O) δ des protons anomériques : 5,44 ; 5,40 ; 5,31 ; 5,25 ; 5,24 ; 5,22 ; 5,16 ; 5,03 ppm.

15 Masse : méthode "ESI", mode négatif : masse théorique= 2489,55 ; masse expérimentale : $2465,63 \pm 0,64$ u.m.a.

EXEMPLE 5 : Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranoside (**composé n° 5**)

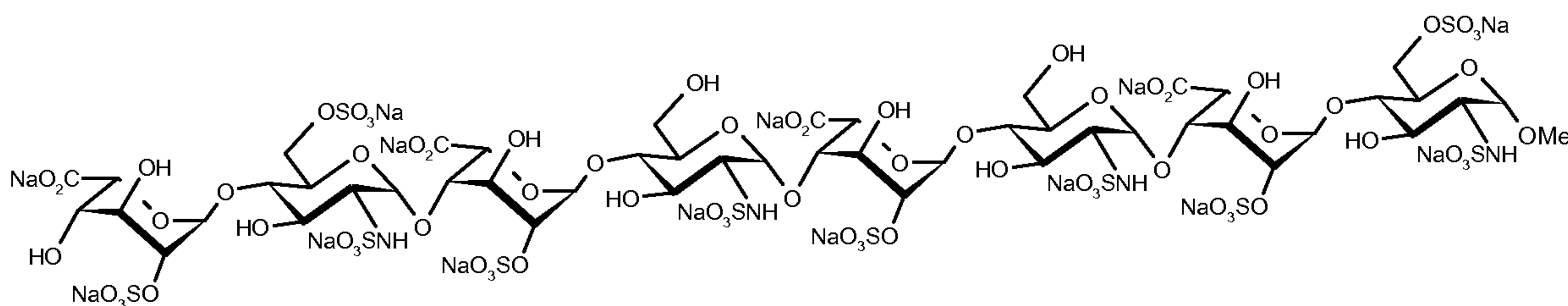


Le composé **95** (2,5 mg, 1,2 μ mol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation de l'exemple 1 pour donner le composé **5** (1,9 mg).

^1H RMN [600 MHz] (D_2O) δ des protons anomériques : 5,45 ; 5,43 ; 5,33 ; 5,25 ; 5,23 ; 5,21 ; 5,16 ; 5,05 ppm.

5

EXEMPLE 6 : Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranoside (composé n° 6)



6

15

Le composé **99** (8,9 mg, 4,28 μ mol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation de l'exemple 1 pour donner le composé **6** (7,3 mg).

^1H RMN [600 MHz] (D_2O) δ des protons anomériques : 5,46 ; 5,32 (2 H) ; 5,26 ; 5,25 ; 5,21 ; 5,20 ; 5,05 ppm.

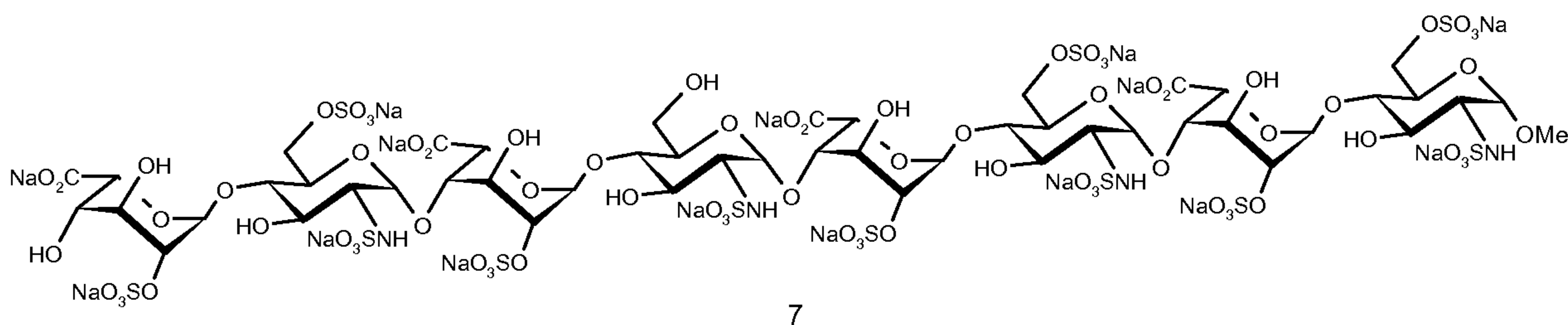
20

Masse : méthode "ESI", mode négatif : masse théorique= 2489,55 ; masse expérimentale : $2488,00 \pm 1,5$ u.m.a.

EXEMPLE 7 : Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)- (1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranoside (composé n° 7)

30

73

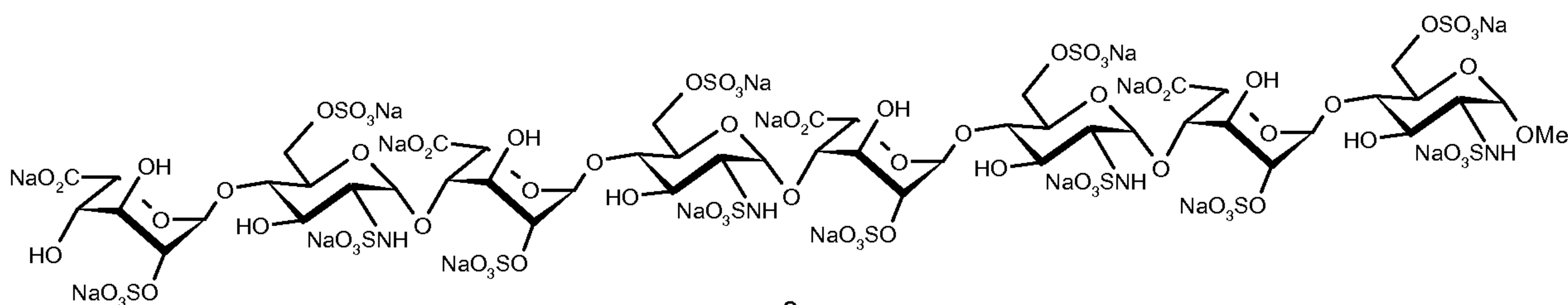


7

Le composé **108** (3,7 mg, 1,42 μ mol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation de l'exemple 1 pour donner le composé **7** (1,8 mg).

5 ^1H RMN [600 MHz] (D₂O) δ des protons anomériques : 5,46 ; 5,42 ; 5,31 ; 5,26 ; 5,24 ; 5,22 ; 5,18 ; 5,03 ppm.

EXEMPLE 8 : Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-[(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)]₂-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-(sulfonato)amino- α -D-glucopyranoside (composé n° 8)



8

15

Le composé **111** (42 mg, 18,4 μ mol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation de l'exemple 1 pour donner le composé **8** (44,1 mg).

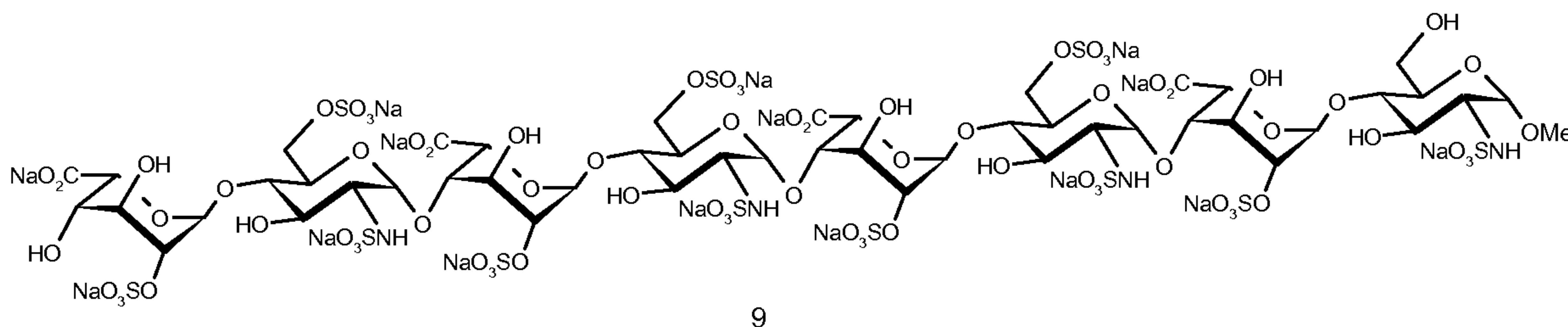
20 ^1H RMN [600 MHz] (D₂O) δ des protons anomériques : 5,45 ; 5,44 ; 5,25 ; 5,24 (2H) ; 5,20 ; 5,04 ppm.

Masse : méthode "ESI", mode négatif : masse théorique= 2693,84 ; masse expérimentale : 2692,97 $\pm$ 0,18 u.m.a.

EXEMPLE 9 : Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonato)amino- α -D-glucopyranosyl)-[(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-

25

glucopyranosyl)]₂-(1→4)-(2-O-sodium sulfonato-α-L-idopyranosyluronate de sodium)-
(1→4)-2-désoxy-2-sodium (sulfonatoamino)-α-D-glucopyranoside (composé n° 9)



5

Le composé **104** (6,5 mg, 2,98 μmol) est traité selon le même mode opératoire que celui décrit pour la préparation de l'exemple 1 pour donner le composé **9** (6,0 mg).

¹H RMN [600 MHz] (D₂O) δ des protons anomériques : 5,44 (2H) ; 5,43 ; 5,22 (2H) ; 5,19 ; 5,18 ; 5,05 ppm.

10

Masse : méthode "ESI", mode négatif : masse théorique = 2591,60 ; masse expérimentale : 2591,80 ± 0,33 u.m.a.

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur effet agoniste des récepteurs des FGFs et leur activité sur l'angiogenèse, ainsi que sur la revascularisation post-ischémique.

15

Modèle d'angiogenèse *in vitro* : activité spécifique envers le FGF2

Le modèle d'angiogenèse *in vitro* correspond à un réarrangement de cellules endothéliales veineuses humaines sur une matrice biologique. La matrice est réalisée en distribuant, dans chaque puits d'une plaque de 96 puits (Becton Dickinson 353872), 60 μl de Matrigel® dilué au 1/3 (Growth factor reduced Matrigel® : Becton Dickinson 356230) dans du collagène (rat Tail collagène, type I : Becton Dickinson 354249). La matrice biologique se durcit après 1 heure à 37°C.

20

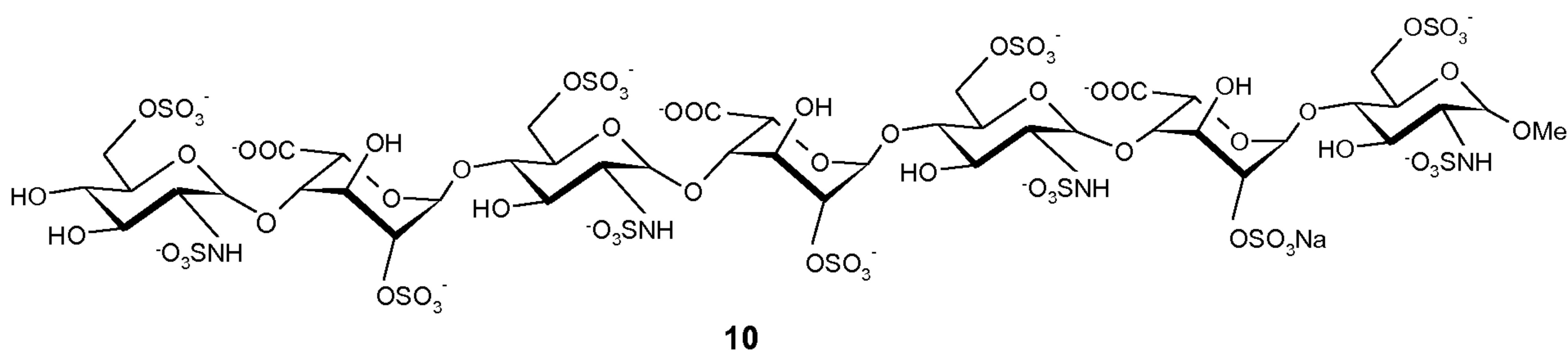
Des cellules endothéliales veineuses humaines (HUVEC réf : C-12200 - Promocell) ensemencées sur la matrice biologique à 7800 cellules/puits dans 120 μl de milieu EBM® (Endothelial Basal Medium, Lonza C3121) + 2% SVF (sérum de veau fœtal - Lonza) + hEGF (Epidermal Growth Factor Humaine Recombinante - Lonza) 10 μg/ml. Les cellules sont stimulées avec le FGF2 (R&D Systems / 234 - FSE - 0 50) 10 ng/ml ou avec les produits de l'invention pendant 18 heures à 37°C en présence de 5% de CO₂. Après 24 heures, les cellules sont observées au microscope (objectif X4) et l'analyse de la longueur des pseudo-tubules est effectuée à l'aide d'un logiciel d'image (BIOCOM-logiciel Visiolab 2000).

25

30

Dans ce test d'angiogenèse *in vitro*, les composés de l'invention présentent une activité spécifique comprise entre 10^{-6} M et 10^{-12} M. Par exemple, les composés n° 1 et 7 sont actifs à 10^{-6} M.

5 Le composé **10** de formule suivante :



testé sous forme de sel de sodium, a lui aussi démontré une activité dans ce test d'angiogenèse *in vitro*.

10

Par ailleurs, on a démontré dans un test cellulaire *in vitro* que l'octasaccharide n° 8 selon l'invention, l'heptasaccharide n° 3 et le décasaccharide n° 2 sont de meilleurs activateurs du FGF-2 que leur analogue hexasaccharidique (composé décrit par C. Tabeur *et al.* dans Bioorg. & Med. Chem., 1999, 7, 2003-2012). De plus, la plupart des autres composés octasaccharidiques selon l'invention, comme par exemple le composé n° 7, possèdent la même activité que l'octasaccharide n° 8 sur des modèles *in vitro*.

15

Modèle d'implant en cellulose chez la souris

20

Ce modèle est une adaptation du modèle décrit par Andrade *et al.* (Microvascular Research, 1997, 54, 253-61) afin de tester des produits pharmacologiques susceptibles d'activer l'apparition de l'angiogenèse.

25

Les animaux (souris blanches BALB/c J consanguines) sont anesthésiées avec un mélange Xylazine (Rompun®, 10 mg/kg) / Kétamine (Imalgène® 1000, 100 mg/kg) par voie intra-péritonéale. Le dos de l'animal est rasé et désinfecté à l'Héxomédine®. Une poche d'air est créée en sous-cutané sur le dos de la souris par injection de 5 ml d'air stérile. Une incision d'environ 2 cm, sur le haut du dos de l'animal est réalisée afin d'introduire un implant de cellulose stérile (disque de 1 cm de diamètre, 2 mm d'épaisseur, Cellspan® ref 0501) imprégné avec 50 µl de solution stérile contenant le produit à tester. L'incision est ensuite suturée et nettoyée à l'Héxomédine®.

30

Les jours suivants la pose de l'implant, les souris peuvent recevoir dans l'implant le produit par une injection à travers la peau (50 µl/implant/jour) sous anesthésie gazeuse (Isoflurane à 5% (Aerrane[®], Baxter)).

Sept jours après la pose de l'éponge, les souris sont sacrifiées par une dose létale de Pentobarbital sodique (CEVA santé animale), administrée par voie intra-péritonéale. La peau est ensuite découpée, environ 1 cm autour de l'éponge en évitant la cicatrice afin de dégager la peau et l'éponge. L'éponge est ensuite découpée en plusieurs morceaux et placée dans un tube Ribolyser[®] contenant 1 ml de tampon de lyse (Cell Death Detection ELISA, Roche). Les tubes sont agités 4 fois consécutives, 5
10 durant 20 secondes, force 4, au broyeur cellulaire (FastPrep[®] FP 120). Les tubes sont ensuite centrifugés 10 minutes à 2000 g à 20°C et les surnageants sont congelés à -20°C en attendant le dosage de l'hémoglobine. Le jour du dosage, les tubes sont à nouveau centrifugés après décongélation et la concentration d'hémoglobine est mesurée avec le réactif de Drabkin (Sigma, volume à volume) par lecture au
15 spectrophotomètre à 405 nm contre une gamme étalon d'hémoglobine bovine (Sigma).

La concentration d'hémoglobine dans chaque échantillon est exprimée en mg/ml d'après la régression polynomiale réalisée à partir de la gamme. Les résultats sont exprimés en valeur moyenne ($\pm$ sem) pour chaque groupe. Les différences entre les groupes sont testées avec une ANOVA suivie d'un test de Dunnett sur la racine carrée
20 des valeurs.

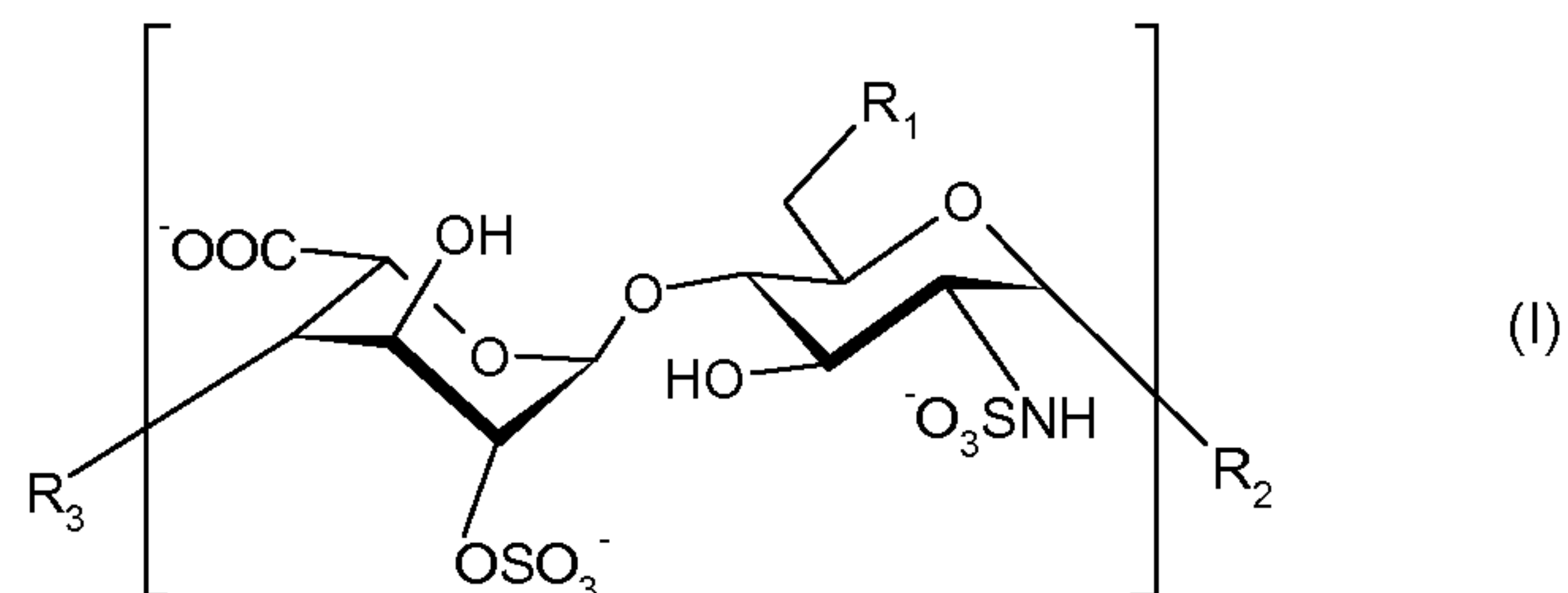
Dans ce test *in vivo*, les composés de l'invention ont démontré une activité spécifique comprise entre 5 et 45 ng/site. Ainsi, les composés **1** et **7** sont actifs à la concentration de 45 ng/site.

Il apparaît donc que les composés selon l'invention ont une activité agoniste des récepteurs des FGFs et une activité sur l'angiogénèse, ainsi que sur la revascularisation post-ischémique. Ces composés peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments, notamment de médicaments utiles pour le traitement des maladies nécessitant une activation des récepteurs des FGFs ou de médicaments utiles dans des
25
30 pathologies nécessitant une activation de l'angiogénèse et une revascularisation post-ischémique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a donc pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I)/(I') ou le composé **10**, ou un
35 sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

77

Plus généralement, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I) :



5

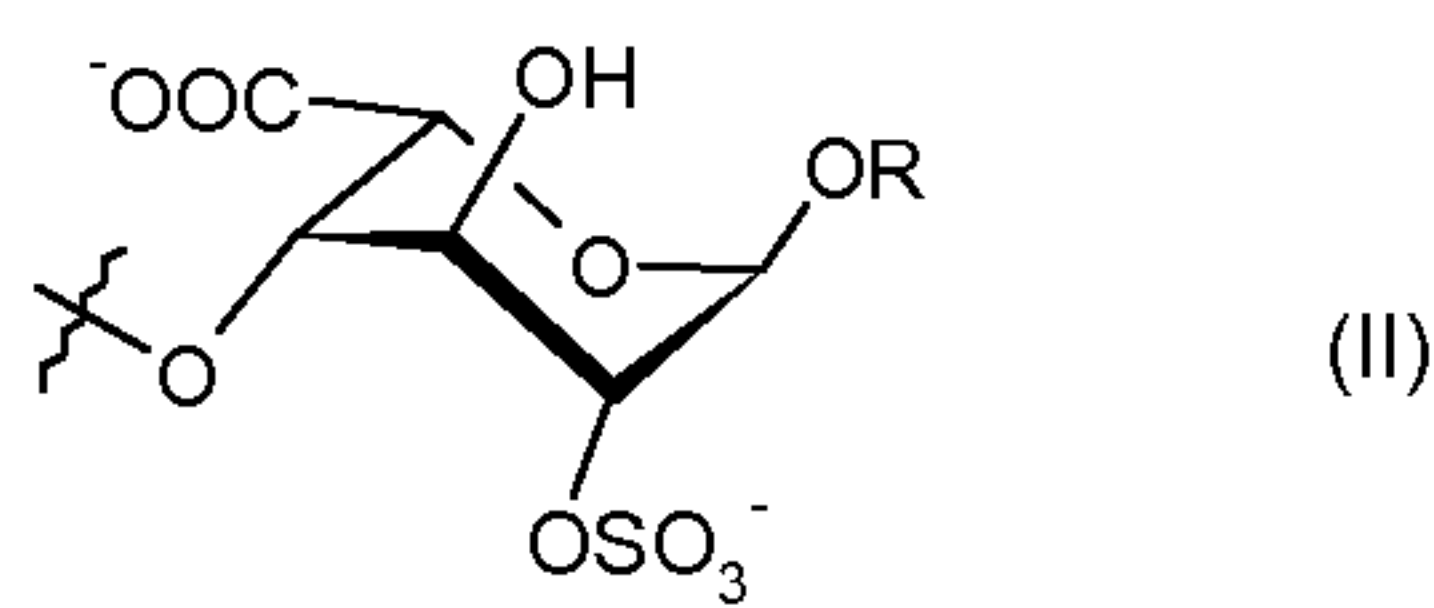
dans laquelle :

- R_1 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou groupe hydroxyle,

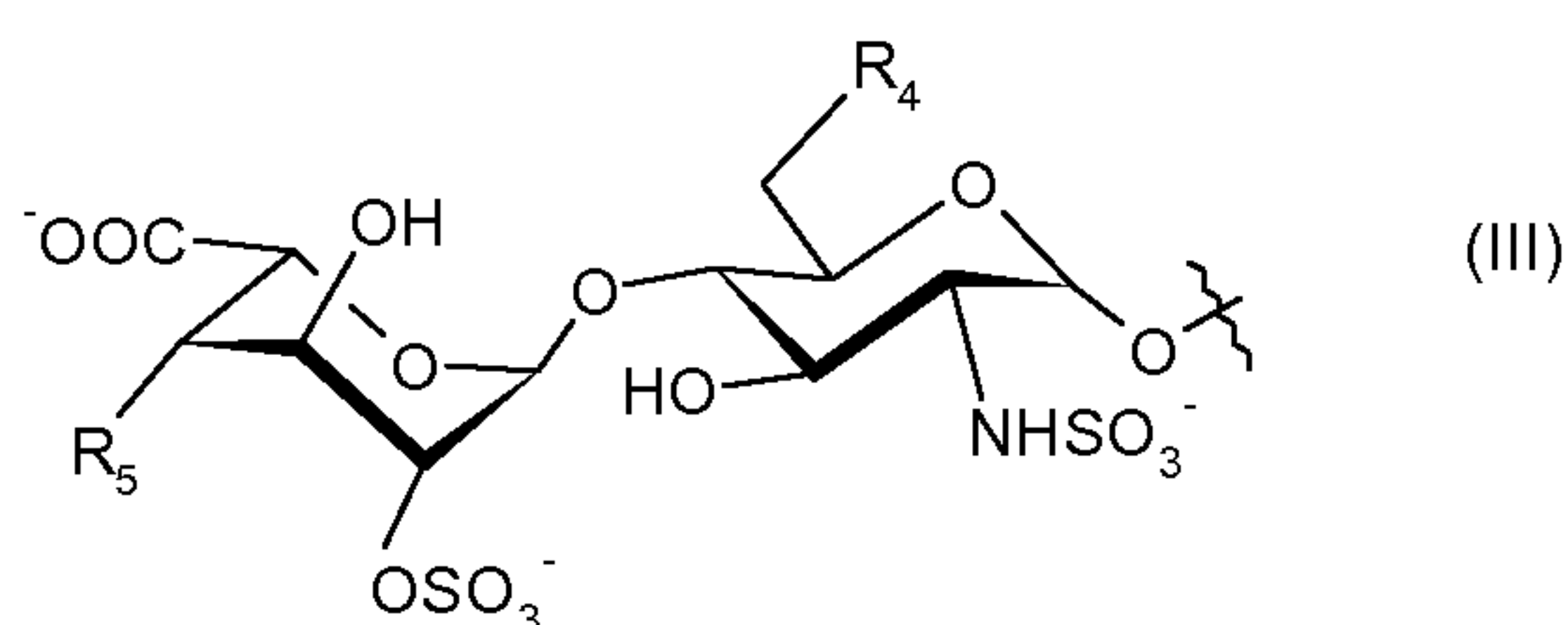
- R_2 représente soit un groupe $-\text{O-alkyle}$, soit un monosaccharide de formule (II),

où R représente un groupe alkyle :

10



- R_3 représente un disaccharide de formule (III) :

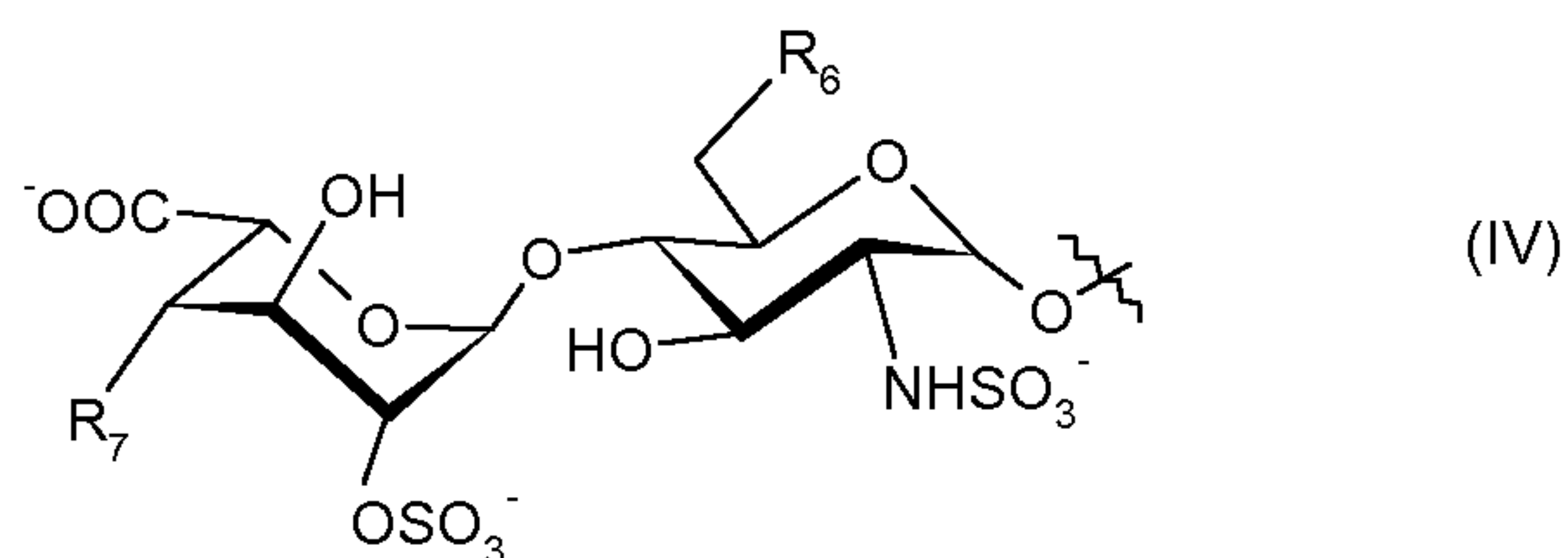


15

dans laquelle :

- R_4 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou un groupe hydroxyle,

- R_5 représente un disaccharide de formule (IV) :

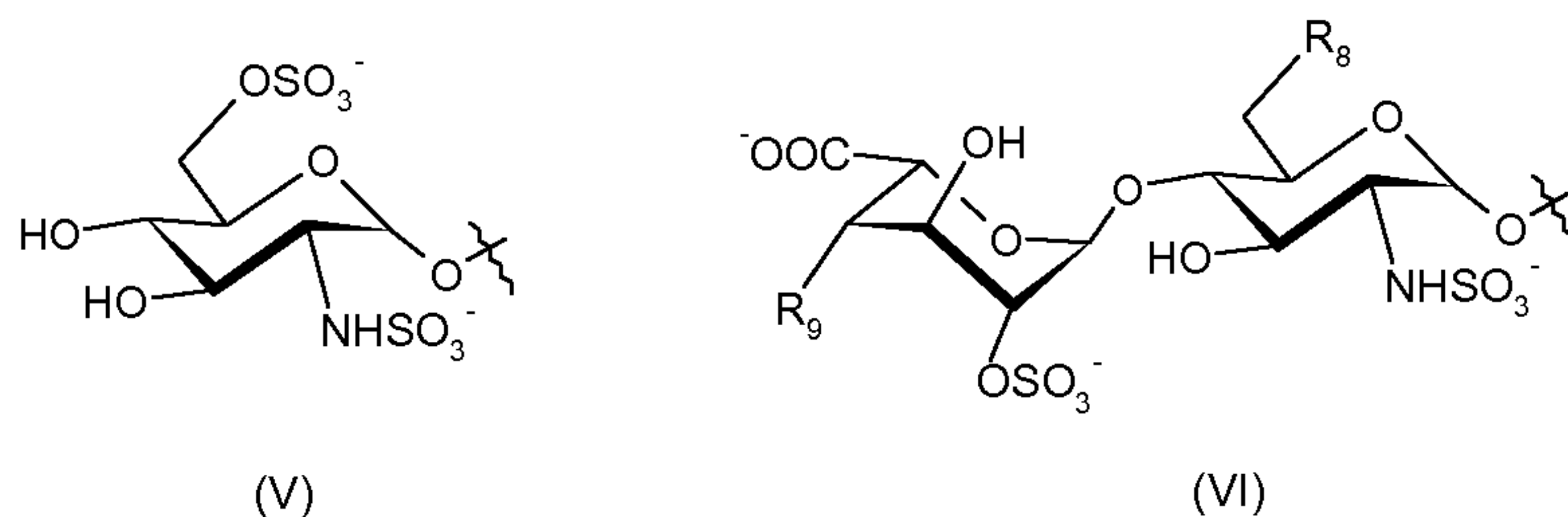


20

dans laquelle :

- R_6 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou un groupe hydroxyle,

- R_7 représente soit un groupe hydroxyle, soit un monosaccharide de formule (V) ci-dessous, soit un disaccharide de formule (VI) :



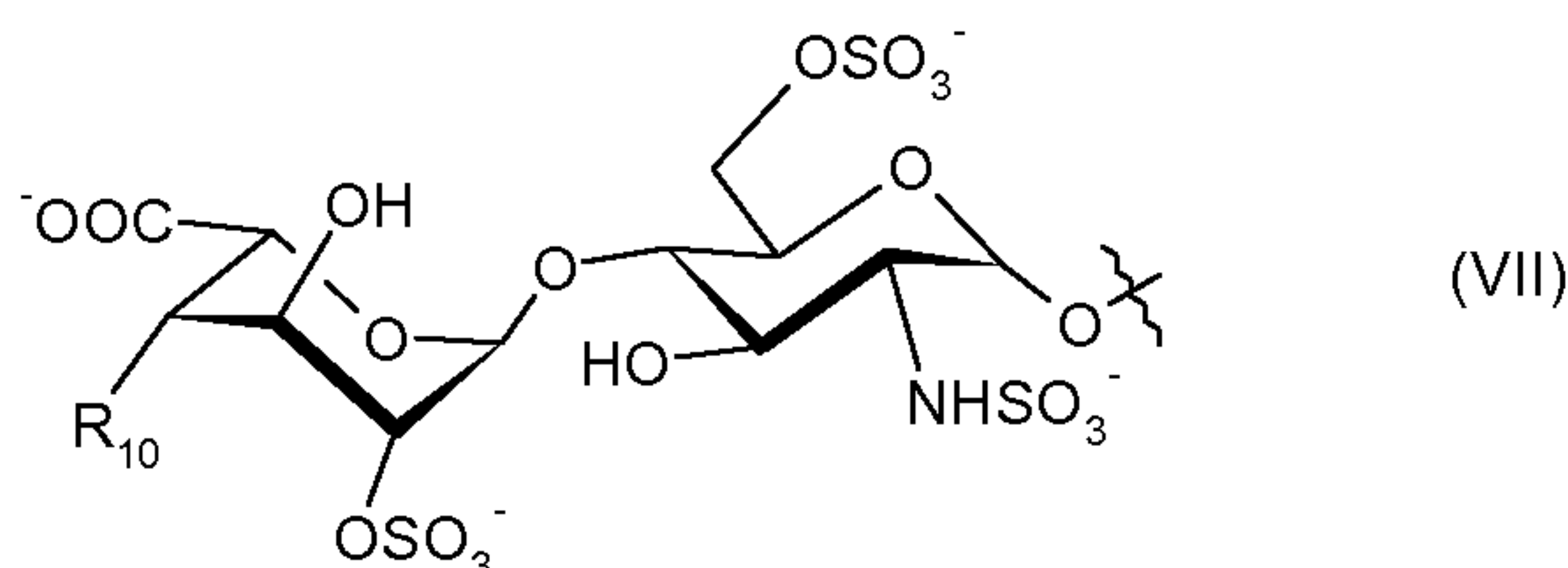
5

dans laquelle :

- R_8 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou un groupe hydroxyle,

- R_9 représente soit un groupe hydroxyle, soit un groupe $-\text{O-alkyle}$, soit un disaccharide de formule (VII) :

10



dans laquelle R_{10} représente un groupe $-\text{O-alkyle}$,

à la condition que : R_9 représente un groupe hydroxyle ou un groupe $-\text{O-alkyle}$ lorsque R_2 représente un monosaccharide de formule (II) telle que définie ci-dessus ; R_7 représente un disaccharide de formule (VI) telle que définie ci-dessus lorsque R_2 représente un groupe $-\text{O-alkyle}$; et R_1 , R_4 , R_6 et R_8 ne représentent pas simultanément des groupes hydroxyles.

De tels composés regroupent ceux de formule (I)/(I') définis ci-avant, ainsi que l'heptasaccharide **10** défini précédemment, décrit dans la demande de brevet US 2006/0079483 A1.

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement de l'ischémie (ischémie cardiaque, ischémie artérielle des membres inférieurs), le traitement des maladies associées à un rétrécissement ou à une obstruction des artères ou des artérites, le traitement des angines de poitrine, le traitement de la thromboangéite oblitérante, le traitement de l'athérosclérose, le

traitement de l'inhibition de la resténose après angioplastie ou endoartérectomie, le traitement de la cicatrisation, le traitement pour la régénération musculaire, le traitement pour la survie des myoblastes, le traitement de la neuropathie périphérique, le traitement des dommages nerveux post-opératoires, le traitement de déficiences nerveuses telles que la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la maladie du prion et la dégénérescence neuronale chez l'alcoolique, le traitement de démences, le traitement pour l'amélioration de la survie du greffon de pancréas bioartificiel chez le patient diabétique, le traitement de l'amélioration de la revascularisation des greffons et de la survie des greffes, le traitement de la dégénérescence rétinienne, le traitement de la rétinite pigmentaire, le traitement de l'ostéoarthrite, le traitement de la pré-éclampsie ou le traitement des lésions vasculaires et du syndrome de détresse respiratoire aiguë, le traitement pour la réparation des cartilages, le traitement pour la réparation et la protection osseuse, le traitement pour la réparation et la protection des follicules pileux et pour la protection et la régulation de la croissance capillaire.

15

L'ischémie est une diminution de la circulation artérielle dans un organe entraînant une baisse de la concentration en oxygène dans les tissus lésés. Dans les mécanismes de revascularisation post-ischémiques, deux mécanismes principaux entrent en jeu : l'angiogenèse et l'artériogenèse. L'angiogenèse est le processus de génération de nouveaux vaisseaux capillaires à partir de vaisseaux pré-existants. L'artériogenèse contribue au développement (augmentation en taille et en calibre) des vaisseaux collatéraux autour de la zone ischémisée ou avasculaire.

20

Parmi les facteurs de croissance impliqués dans ces processus de revascularisation, la famille des FGF et notamment le FGF-2 a été la plus largement décrite (Post, M. J., Laham, R., Sellke, F. W. & Simons, M. Therapeutic angiogenesis in cardiology using protein formulations. *Cardiovasc Res* 49, 522-31, 2001).

25

Ainsi, le FGF2 et ses récepteurs représentent des cibles très pertinentes pour les thérapies visant à induire les processus d'angiogenèse et d'artériogenèse (Khurana, R. & Simons, M. Insights from angiogenesis trials using fibroblast growth factor for advanced arteriosclerotic disease. *Trends Cardiovasc Med* 13, 116-22, 2003).

30

L'une des applications des composés de l'invention est le traitement post-ischémique après occlusion au niveau cardiaque ou des artères périphériques. En ce qui concerne le traitement de l'ischémie cardiaque, un des essais cliniques les plus prometteurs est un essai clinique où du FGF-2 était séquestré dans des micro-sphères d'alginate en présence d'héparine (Laham, R. J. *et al.* Local perivascular delivery of

35

basic fibroblast growth factor in patients undergoing coronary bypass surgery: results of a phase I randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 100, 1865-71, 1999). Ces micro-sphères étaient implantées proche du foyer ischémique au niveau du myocarde. Après 90 jours, tous les patients traités au FGF2 ne présentaient aucun symptôme cardiaque ischémique. En comparaison, dans le groupe contrôle, 3 des 7 patients possédaient à 90 jours des symptômes persistants et 2 patients ont eu recours à de la chirurgie vasculaire. De façon intéressante, le bénéfice de la thérapie étaient maintenu après 3 ans de suivi. Ces observations suggèrent que des composés mimant le FGF2 peuvent représenter une thérapie de choix pour le traitement des conséquences de l'ischémie cardiaque.

Trois essais cliniques sur l'injection de FGF2 dans l'artère coronaire ont été réalisés lors de traitement du rétrécissement des artères coronaires (Laham, R. J. *et al.* Intracoronary basic fibroblast growth factor (FGF-2) in patients with severe ischemic heart disease: results of a phase I open-label dose escalation study. *J Am Coll Cardiol* 36, 2132-9, 2000; Simons, M. *et al.* Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2: double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Circulation* 105, 788-93, 2002 ; Unger, E. F. *et al.* Effects of a single intracoronary injection of basic fibroblast growth factor in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 85, 1414-9, 2000). Le résultat de ces trois essais montre que les infusions intra-coronaires de FGF2 sont bien tolérées et améliorent significativement l'état des patients. Ainsi, les composés décrits dans l'invention peuvent trouver une application dans le traitement des maladies associées à un rétrécissement des artères coronaires et notamment dans le traitement des angines de poitrine.

Les maladies des artères distales et notamment les artérites des membres inférieurs sont dues à l'obstruction chronique des artéioles irriguant les extrémités. Ces pathologies touchent principalement les membres inférieurs. Dans un essai clinique de phase I, des patients ayant des pathologies des artères périphériques entraînant la claudication ont reçu des injections de FGF2 (Lazarous, D. F. *et al.*, Basic fibroblast growth factor in patients with intermittent claudication: results of a phase I trial. *J Am Coll Cardiol* 36, 1239-44, 2000). Dans ce contexte, le FGF2 était bien toléré chez ces patients et les données cliniques suggèrent un effet bénéfique du FGF2 notamment sur l'amélioration de la marche. Ces données cliniques suggèrent que les composés de l'invention représentent un outil thérapeutique de choix pour le traitement des maladies associées à une obstruction des artères distales.

La maladie de Buerger ou thromboangéite oblitérante affecte les structures vasculaires distales et se caractérisent par une artérite distale des jambes avec douleurs et ulcérations. Dans ce contexte, une induction de l'angiogenèse et de la vasculogenèse représenterait une thérapie pour cette pathologie. Les composés de ladite invention représentent une thérapie de choix pour la thromboangéite oblitérante.

La neuropathie périphérique est une atteinte axonale ou démyélinisante du nerf périphérique moteur et/ou sensitif qui entraîne une désensibilisation des membres distaux. Une des complications secondaires majeures du diabète est le développement chronique d'une neuropathie périphérique. Dans ce contexte, Il a été démontré que le FGF2 induisait une régénération axonale qui pourrait être une thérapie de choix dans le traitement de la lésion des nerfs périphériques et donc dans la neuropathie périphérique (Basic fibroblast growth factor isoforms promote axonal elongation and branching of adult sensory neurons in vitro. Klimaschewski L, Nindl W, Feurle J, Kavakebi P, Kostron H. Neuroscience. 2004;126(2):347-53). De par l'activité agoniste des récepteurs du FGF, les composés de ladite invention représenteraient un traitement de choix dans la neuropathie périphérique chez le patient sain ou diabétique.

Il est clairement établi que le FGF2 est un activateur des cellules nerveuses durant le développement. Des résultats récents suggèrent que le FGF2 serait également un facteur pivotale pour promouvoir la régénération des neurones chez l'adulte (Sapieha PS, Peltier M, Rendahl KG, Manning WC, Di Polo A., Fibroblast growth factor-2 gene delivery stimulates axon growth by adult retinal ganglion cells after acute optic nerve injury. Mol Cell Neurosci. 2003 Nov;24(3):656-72.). Par leurs activités agonistes des récepteurs des FGF, les composés de ladite invention représenterait une thérapie de choix dans la réparation des dommages nerveux post-opératoires, dans la réparation de déficiences nerveuses tel que la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la maladie du prion, la dégénérescence neuronale chez l'alcoolique ou dans les cas de démences.

30

La prolifération et la migration des cellules musculaires lisses vasculaires contribuent à l'hypertrophie intinale des artères et joue ainsi un rôle prépondérant dans l'athérosclérose et dans la resténose après angioplastie et endoarterectomie. Il a été démontré qu'un facteur angiogène, le VEGF, réduisait significativement l'épaississement de l'intima en accélérant la ré-endothélialisation (Van Belle, E., Maillard, L., Tio, F. O. & Isner, J. M. Accelerated endothelialization by local delivery of recombinant human

35

vascular endothelial growth factor reduces in-stent intimal formation. Biochem Biophys Res Commun 235, 311-6, 1997). Ainsi, les composés de la présente invention, possédant une activité pro-angiogène, peuvent être utiles dans le traitement de l'athérosclérose et dans l'inhibition de la resténose après angioplastie ou
5 endoartérectomie.

Le réseau vasculaire est essentiel au développement et à la préservation des tissus. En promouvant la délivrance des nutriments, de l'oxygène et des cellules, les vaisseaux sanguins aident à maintenir l'intégrité fonctionnelle et structurale des tissus.
10 Dans ce contexte, l'angiogenèse et la vasculogenèse permettent de préserver et de perfuser les tissus après une ischémie. Les facteurs de croissance angiogéniques comme le VEGF et le FGF2 favorisent ainsi la revascularisation pour la régénération des tissus. Les composés présentés dans l'invention pourraient représenter un traitement de choix dans le traitement pour la régénération des muscles.

15

Les processus de régénération musculaire sur les muscles dystrophiques ou normaux dépendent de l'apport de cytokines et de facteurs de croissance angiogéniques au niveau local (Fibbi, G., D'Alessio, S., Pucci, M., Cerletti, M. & Del Rosso, M. Growth factor-dependent proliferation and invasion of muscle satellite cells
20 require the cell-associated fibrinolytic system. Biol Chem 383, 127-36, 2002). Il a été proposé que le système FGF était un système critique de la régénération musculaire, de la survie et de la prolifération des myoblastes (Neuhaus, P. *et al.* Reduced mobility of fibroblast growth factor (FGF)-deficient myoblasts might contribute to dystrophic changes in the musculature of FGF2/FGF6/mdx triple-mutant mice. Mol Cell Biol 23,
25 6037-48, 2003). Le FGF2 ainsi que les composés de ladite invention pourraient être exploités afin de promouvoir la régénération cardiaque. Ils amélioreraient ainsi la perfusion du myocarde après ischémie (Hendel, R. C. *et al.* Effect of intracoronary recombinant human vascular endothelial growth factor on myocardial perfusion: evidence for a dose-dependent effect. Circulation 101, 118-21, 2000) ainsi que la survie
30 et la progression de myoblastes transplantés et notamment dans la dystrophie musculaire de Duchenne.

L'angiogenèse est un phénomène essentiel durant la cicatrisation cutanée. Les nouveaux vaisseaux formés apportent l'oxygène et les nutriments nécessaires à la
35 réparation tissulaire. Dans le cas de patient diabétique, la cicatrisation est un processus lent et difficile présentant des défauts d'angiogenèse. Les FGFS font partie des facteurs

de croissance les plus impliqués dans les processus d'angiogenèse durant la phase de cicatrisation. Certains FGF sont fortement sur-régulés dans les cellules du derme après une blessure cutanée. Par leurs activités agonistes des récepteurs du FGF, les composés de ladite invention représenteraient une thérapie de choix pour le traitement
5 de la cicatrisation chez le patient sain ou diabétique

La transplantation de pancréas bio-artificiel est une technique très prometteuse pour le traitement de certains type de diabète. Il a été démontré, chez le rat diabétique, que la vascularisation dans les pancréas bio-artificiel était beaucoup plus importante
10 quand les pancréas étaient imprégnées de microsphères portant du FGF2 (Sakurai, Tomonori; Satake, Akira, Sumi, Shoichiro, Inoue, Kazutomo, Nagata, Natsuki, Tabata, Yasuhiko. The Efficient Prevascularization Induced by Fibroblast Growth Factor 2 With a Collagen-Coated Device Improves the Cell Survival of a Bioartificial Pancreas. Pancreas. 28(3):e70-e79, April 2004). Cette revascularisation améliore ainsi la survie
15 des pancréas bio-artificiel implantés et par conséquent la survie du greffon. Par leurs activités agonistes des récepteurs du FGF, les composés de ladite invention représenteraient une thérapie de choix dans l'amélioration de la survie du greffon de pancréas bioartificiel chez le patient diabétique et de façon plus générale dans l'amélioration de la la revascularisation des greffons et par conséquent dans la survie
20 des greffes.

La rétinite pigmentaire est une pathologie impliquant la dégénérescence progressive de la rétine caractérisée par une dégénérescence des photorécepteurs et une oblitération des vaisseaux rétinien. Lahdenranta *et al.* (An anti-angiogenic state in
25 mice and humans with retinal photoreceptor cell degeneration. Proc Natl Acad Sci USA 98, 10368-73, 2001) ont proposé que des facteurs de croissance angiogéniques régulent la coordination neurale et la vascularisation associée de la rétine en fonctionnant simultanément comme facteurs de survie des photorécepteurs et comme régulateur des cellules endothéliales. Dans ce contexte, l'injection intra-vitréenne de
30 FGF2 retarde la dégénérescence des photorécepteurs en agissant sur la survie et sur l'angiogenèse rétinienne (Faktorovich, E. G., Steinberg, R. H., Yasumura, D., Matthes, M. T. & LaVail, M. M. Basic fibroblast growth factor and local injury protect photoreceptors from light damage in the rat. J Neurosci 12, 3554-67, 1992). Ces observations démontrent l'intérêt des composés décrits dans l'invention comme thérapie
35 dans la dégénérescence rétinienne et notamment dans la rétinite pigmentaire.

Dans le domaine de l'ostéoarthrite, de nombreuses études sont réalisées pour restaurer le cartilage articulaire détruit. Dans ce contexte, il a été reporté que la prolifération et la différenciation des chondrocytes étaient stimulées par le FGF2 *in vitro* (Kato Y, Gospodarowicz D. Sulfated proteoglycan synthesis by confluent cultures of rabbit costal chondrocytes grown in the presence of fibroblast growth factor. J Cell Biol. 1985 Feb;100(2):477-85). De plus, Cuevas *et al.* ont montré que le FGF2 induit la réparation du cartilage *in vivo* (Cuevas P, Burgos J, Baird A. Basic fibroblast growth factor (FGF) promotes cartilage repair in vivo. Biochem Biophys Res Commun. 1988 Oct 31;156(2):611-8). Takafuji *et al.* ont également montré que des implants de FGF2
5
10
15
amélioreraient de façon significative des cartilages temporo-mandibulaires de lapins souffrant d'ostéoarthrites (Takafuji H, Suzuki T, Okubo Y, Fujimura K, Bessho K. Regeneration of articular cartilage defects in the temporomandibular joint of rabbits by fibroblast growth factor-2: a pilot study. Int J Oral Maxillofac Surg. 2007 Oct;36(10):934-7). Ces observations démontrent l'intérêt des composés décrits dans l'invention comme
15
thérapie dans le traitement de l'ostéoarthrite et de la réparation des cartilages.

Dans le domaine de la réparation osseuse, un des besoins essentiels est de trouver des agents qui stimulent la formation de l'os. Parmi les principaux facteurs de croissance, il est établi que l'administration systémique de FGF2 facilite la réparation de
20
l'os (Acceleration of fracture healing in nonhuman primates by fibroblast growth factor-2. Kawaguchi H, Nakamura K, Tabata Y, Ikada Y, Aoyama I, Anzai J, Nakamura T, Hiyama Y, Tamura M. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Feb;86(2), 875-880). L'application locale de FGF2 dans des matrices de gélatine accélère la réparation osseuse chez des primates suggérant l'utilité clinique du FGF2 dans le traitement des fractures. Par les
25
propriétés agonistes pour les récepteurs du FGF, les composés de ladite invention pourrait représenter un traitement de choix dans la réparation osseuse

La pré-éclampsie est une pathologie du placenta associée à un défaut de vascularisation (Sherer, D. M. & Abulafia, O. Angiogenesis during implantation, and
30
placental and early embryonic development. Placenta 22, 1-13, 2001). Ces défauts de vascularisation seraient dus à un défaut d'angiogenèse et entraîneraient des perturbations au niveau du placenta pouvant aboutir à la mort du fœtus. Les composés de l'invention pourraient être un traitement de choix pour pallier à un défaut d'angiogenèse dans les placentas pré-éclampsiques.

En plus des effets inducteurs de l'angiogenèse, les facteurs de croissance comme le VEGF ou le FGF2 protègent les cellules endothéliales des inducteurs intrinsèques et extrinsèques de l'apoptose. La voie de signalisation intrinsèque est activée par les mitochondries en réponse à un stress comme la déprivation ou les
5 dommages sur l'ADN, alors que la voie de signalisation extrinsèque est induite par la liaison de facteurs pro-apoptotique comme le TNF- α ou Fas. Il est maintenant clairement décrit que le VEGF et le FGF2 sont deux facteurs de survie des cellules endothéliales (Role of Raf in Vascular Protection from Distinct Apoptotic Stimuli : A Alavi, J.D. Hood, R. Frausto, D. G. Stupack, D.A. Cheresh : Science 4 July 2003: Vol.
10 301. no. 5629, pp. 94-96). Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (ARDS) se caractérisent par des problèmes cardio-vasculaires et neuropsychiatriques. Dans le cadre des problèmes cardio-vasculaires les patients présentent des lésions vasculaires importantes et notamment une induction de l'apoptose des cellules endothéliales élevée. Récemment, Hamacher & al. ont démontré que les fluides de lavages
15 bronchoalvéolaires de patients atteint d'ARDS présentaient une activité pro-apoptotique contre les cellules endothéliales micro-vasculaire de poumon (Tumor necrosis factor-alpha and angiostatin are mediators of endothelial cytotoxicity in bronchoalveolar lavages of patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Sep 1;166(5):651-6 : Hamacher J, Lucas R, Lijnen HR, Buschke S, Dunant
20 Y, Wendel A, Grau GE, Suter PM, Ricou B.). Par leur activité de survie sur les cellules endothéliales, les produits de l'invention pourraient présenter un traitement de choix dans l'amélioration vasculaire des patients atteints de lésions vasculaires et notamment des patients atteint d'ARDS.

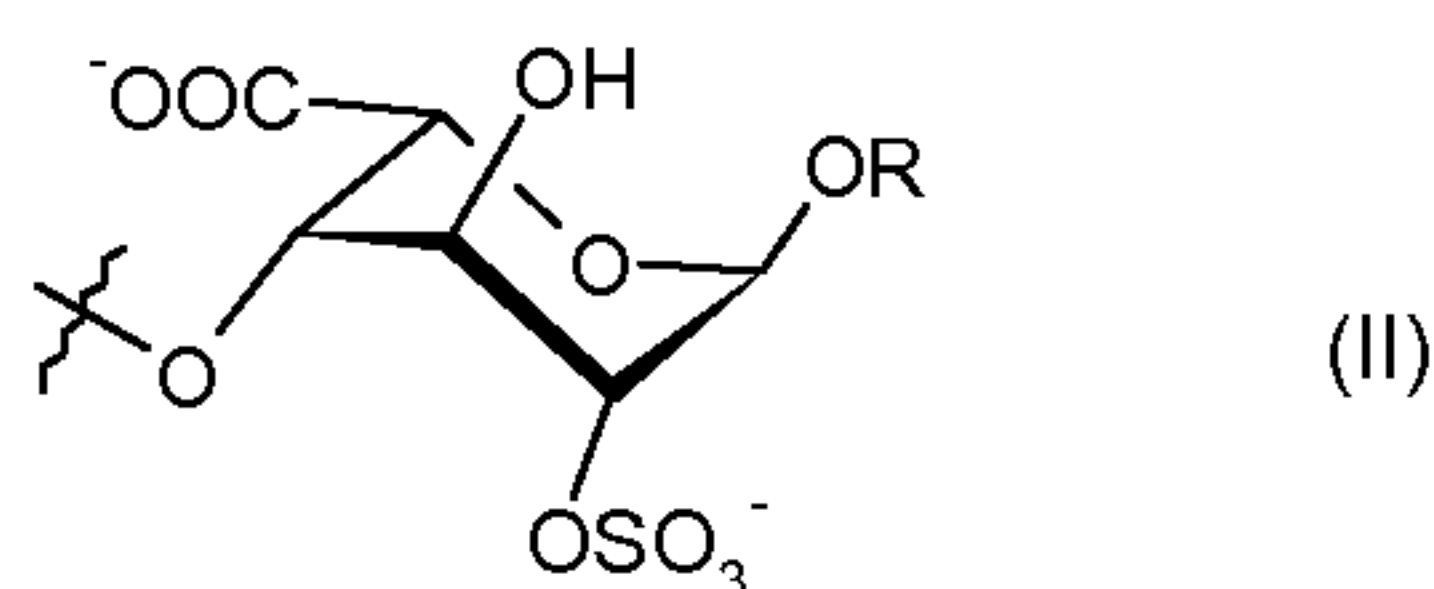
25 La surrégulation endogène de FGF7 (ou KGF) et de FGF18 semble être un important mécanisme pour favoriser la prolifération, la migration et la protection des follicules pileux dans des cas pathologiques ou suite à un traitement tumoral (Comprehensive Analysis of FGF and FGFR Expression in Skin: FGF18 Is Highly Expressed in Hair Follicles and Capable of Inducing Anagen from Telogen Stage Hair
30 Follicles. Mitsuko Kawano, Akiko Komi-Kuramochi, Masahiro Asada, Masashi Suzuki, Junko Oki, Ju Jiang and Toru Imamura). Par leur activité agoniste sur les récepteurs du FGF, les composés de ladite invention pourraient présenter un traitement de choix pour la réparation et la protection des follicules pileux et dans la protection et la régulation de la croissance capillaire.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention ou un composé **10**. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention ou du composé **10**, ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable. Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

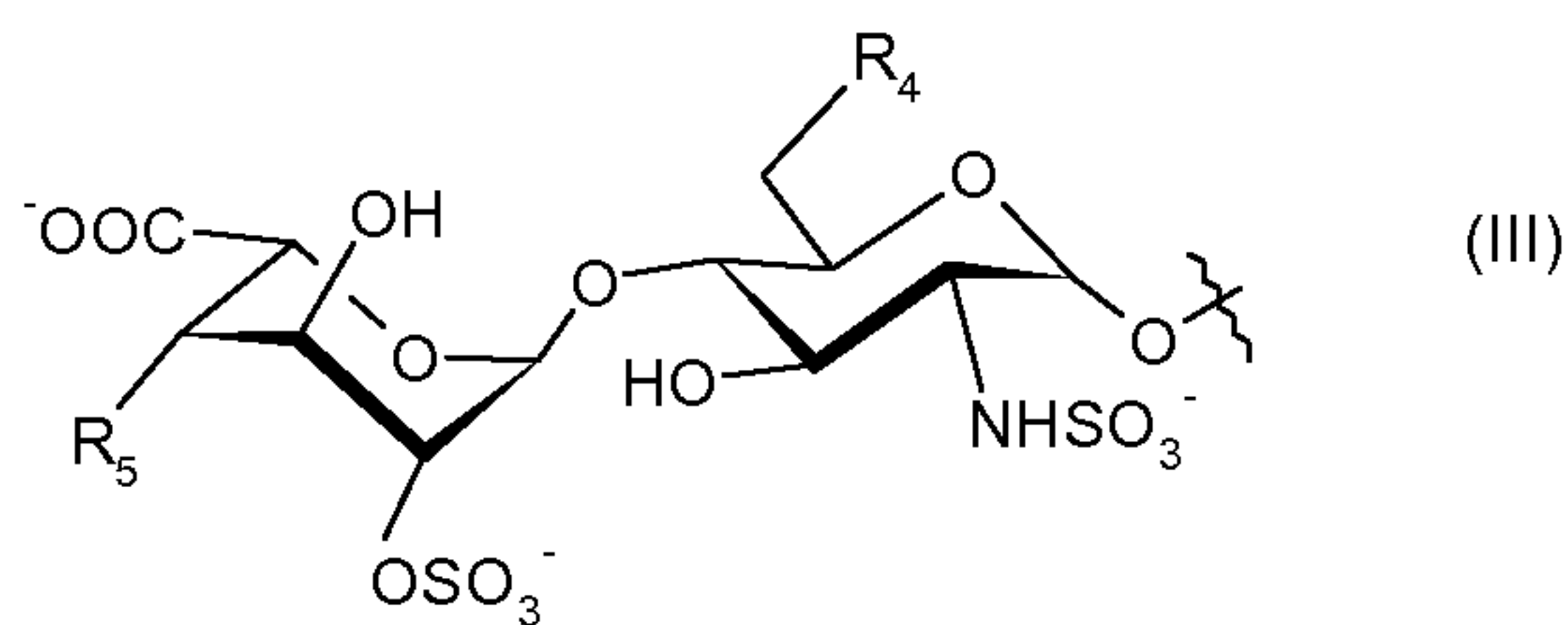
10 Ainsi, l'invention a pour objet une composition pharmaceutique comprenant, en tant que principe actif, au moins un composé de formule (I) dans laquelle :

- R_1 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou groupe hydroxyle,
 - R_2 représente soit un groupe $-\text{O-alkyle}$, soit un monosaccharide de formule (II),
- où R représente un groupe alkyle :

15



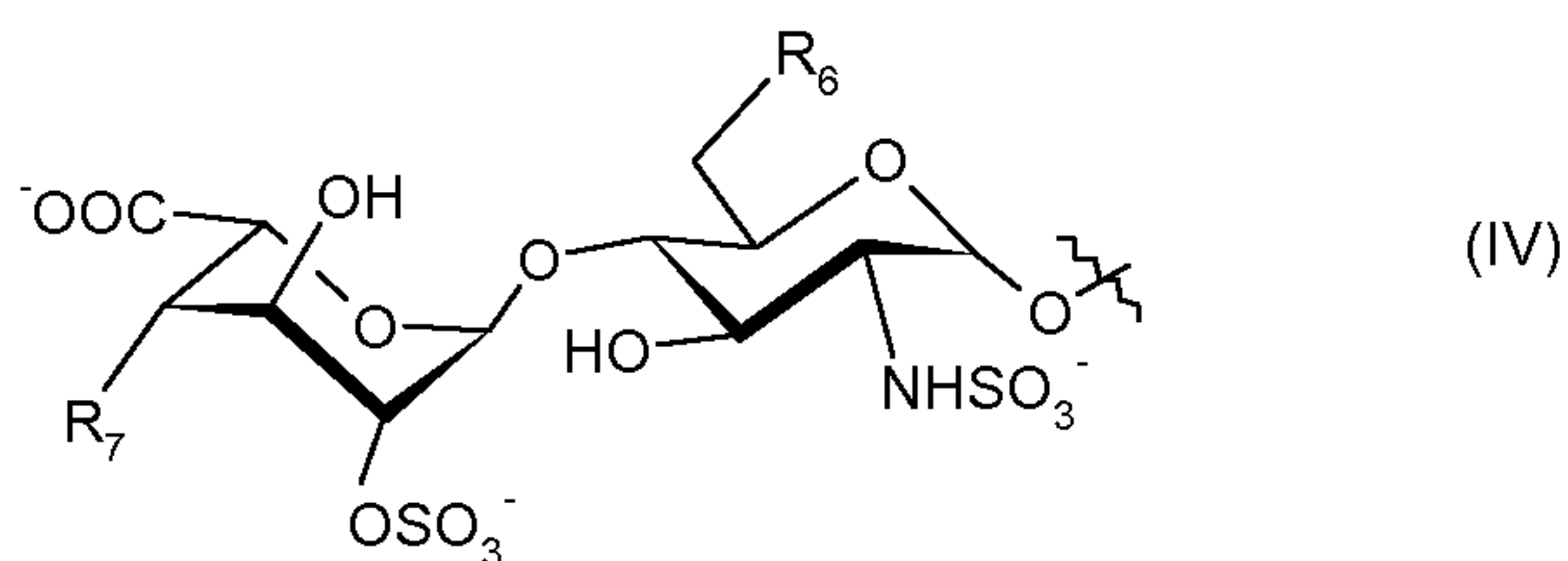
- R_3 représente un disaccharide de formule (III) :



20

dans laquelle :

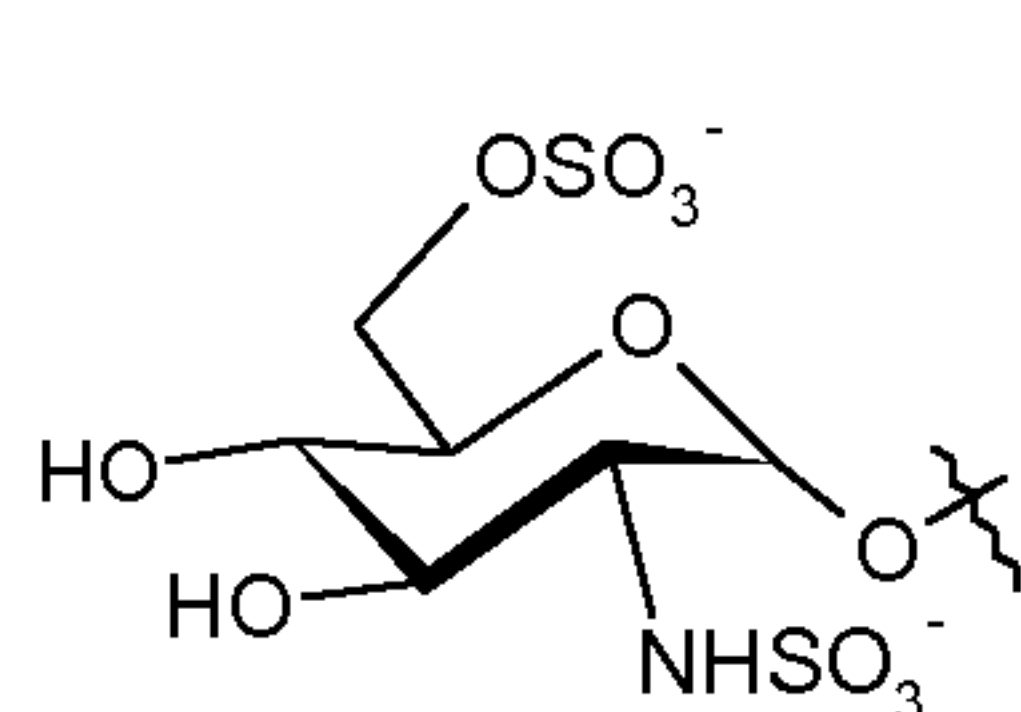
- R_4 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou un groupe hydroxyle,
- R_5 représente un disaccharide de formule (IV) :



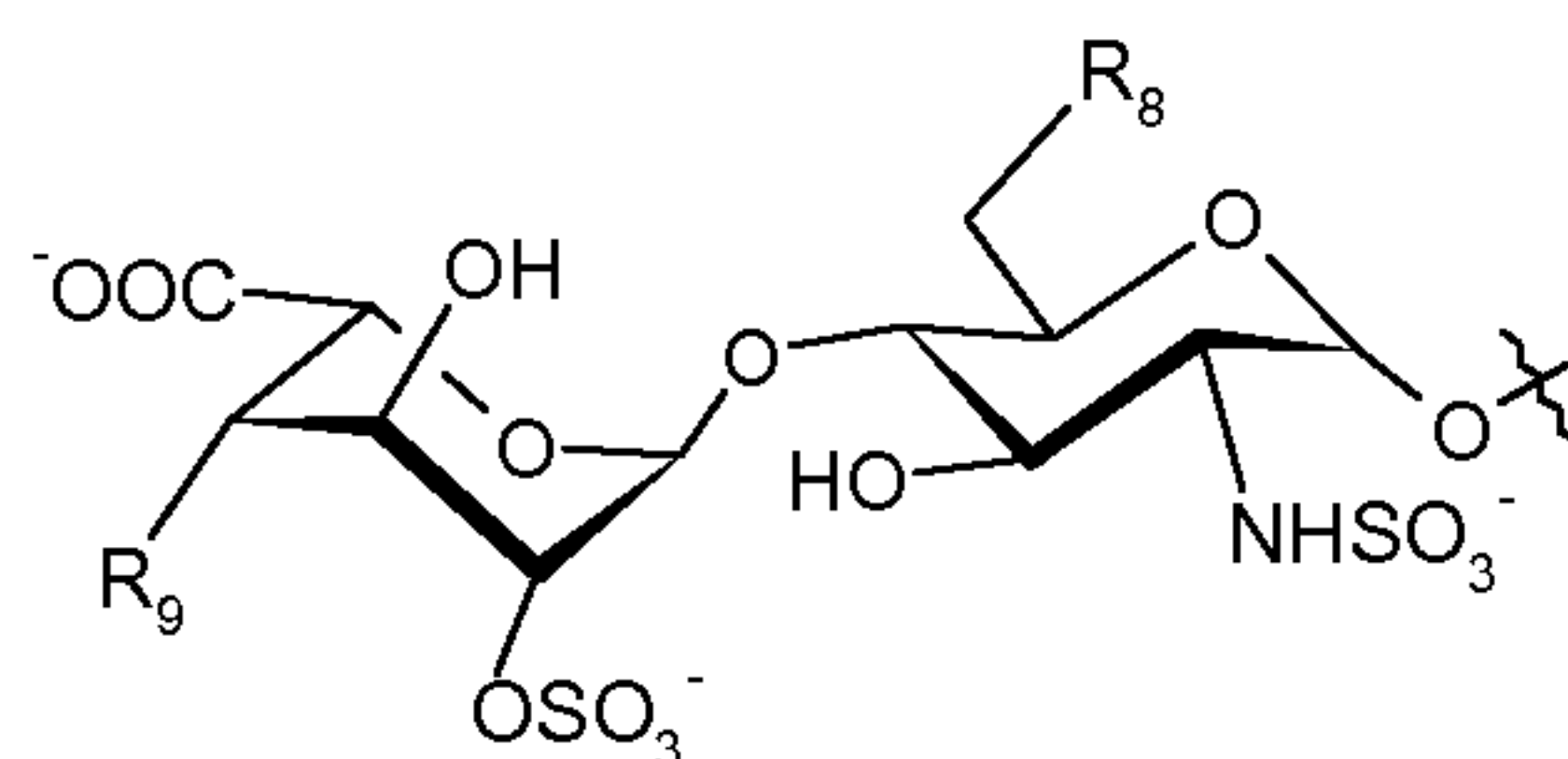
25

dans laquelle :

- R₆ représente un groupe -OSO₃⁻ ou un groupe hydroxyle,
- R₇ représente soit un groupe hydroxyle, soit un monosaccharide de formule (V) ci-dessous, soit un disaccharide de formule (VI) :



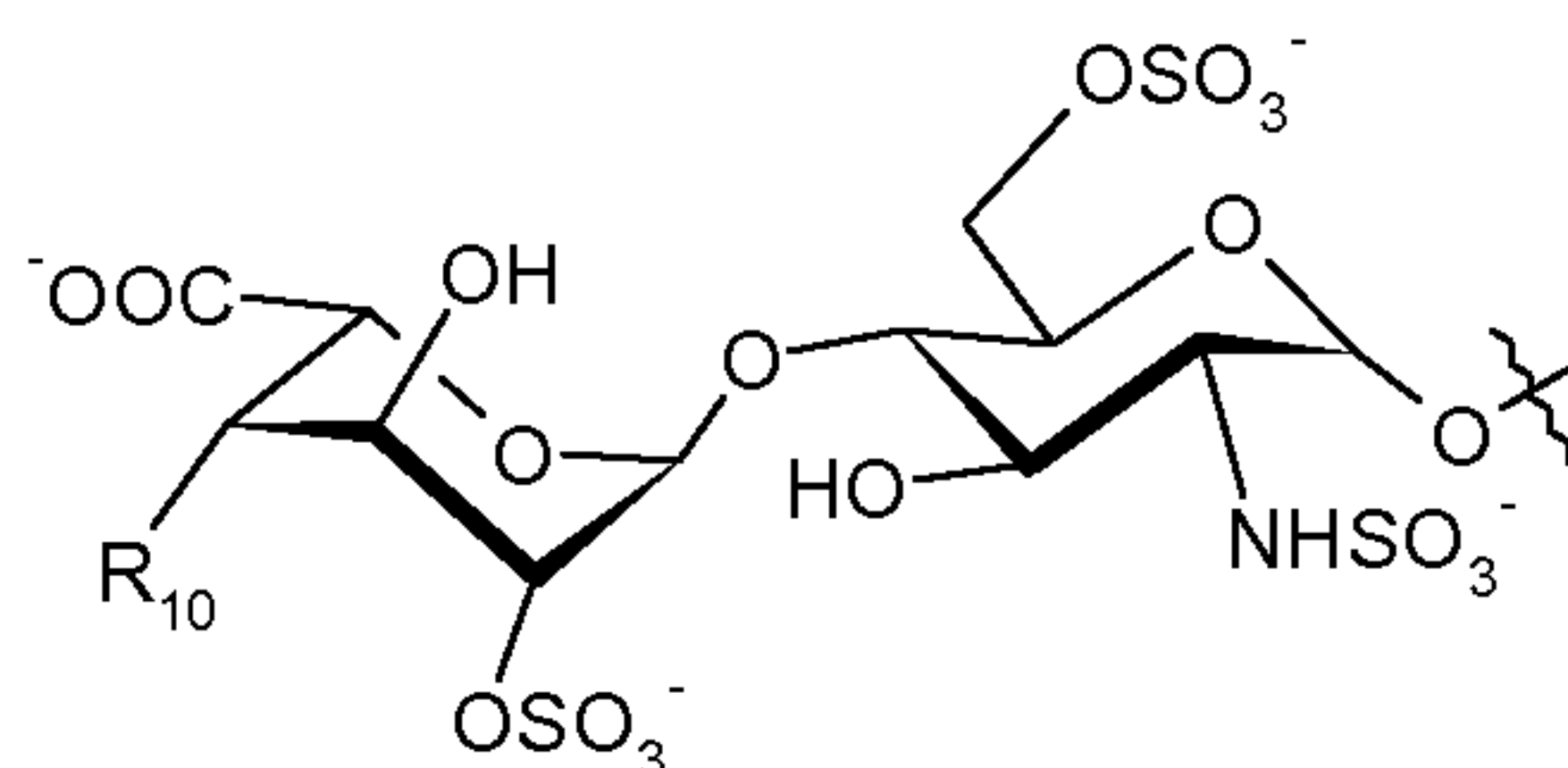
(V)



(VI)

dans laquelle :

- R₈ représente un groupe -OSO₃⁻ ou un groupe hydroxyle,
- R₉ représente soit un groupe hydroxyle, soit un groupe -O-alkyle, soit un disaccharide de formule (VII) :



(VII)

dans laquelle R₁₀ représente un groupe -O-alkyle,

- à la condition que : R₉ représente un groupe hydroxyle ou un groupe -O-alkyle lorsque R₂ représente un monosaccharide de formule (II) telle que définie ci-dessus ; R₇ représente un disaccharide de formule (VI) telle que définie ci-dessus lorsque R₂ représente un groupe -O-alkyle ; et R₁, R₄, R₆ et R₈ ne représentent pas simultanément des groupes hydroxyles,
- ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

De tels composés regroupent ceux de formule (I)/(I') définis ci-avant, ainsi que l'heptasaccharide **10** défini précédemment, décrit dans la demande de brevet US 2006/0079483 A1.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse,

topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif ci-dessus ou son sel peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prévention ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

5

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes
10 d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

Les formes d'administration injectables sont particulièrement avantageuses,
15 comprenant de façon classique le composé actif mis en solution dans de l'eau pour injection, en présence de chlorure de sodium. La dose unitaire de composé actif doit être adaptée à l'effet thérapeutique recherché ; elle peut être comprise par exemple entre 0.1 et 100 mg de principe actif.

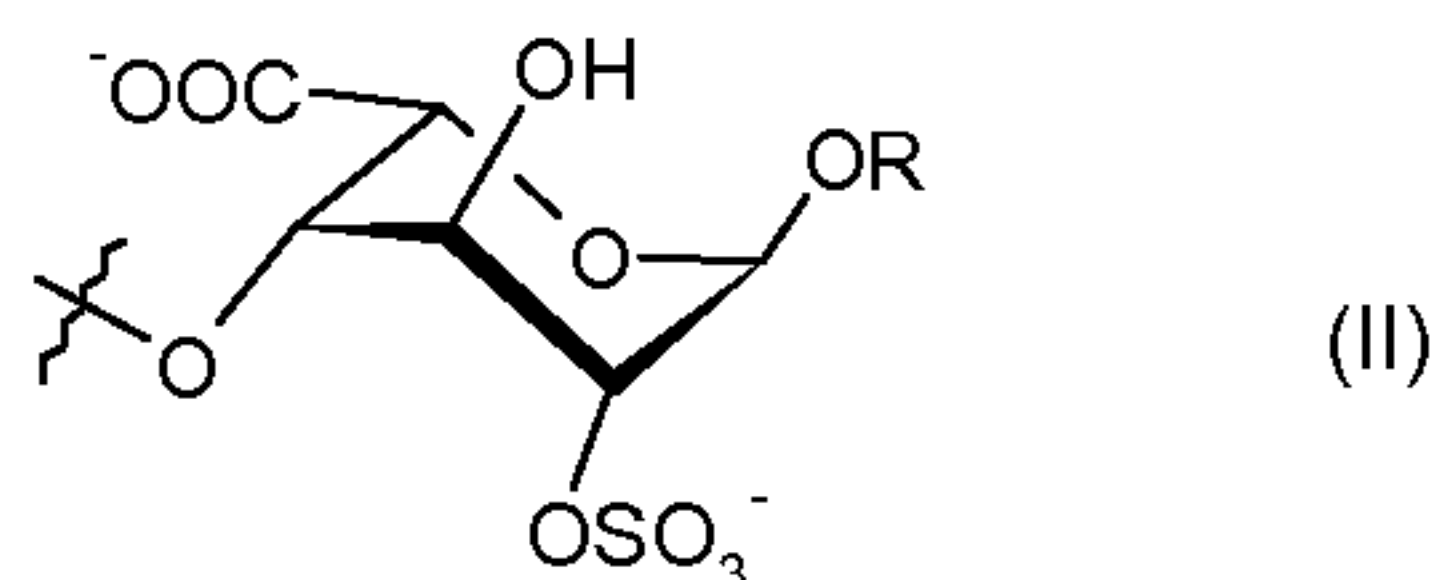
20 La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également l'utilisation d'un composé selon l'invention ou d'un composé **10**, ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour le traitement des pathologies ci-dessus indiquées.

25 Ainsi, l'invention a pour objet un composé de formule (I) dans laquelle :

- R_1 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou groupe hydroxyle,

- R_2 représente soit un groupe $-\text{O-alkyle}$, soit un monosaccharide de formule (II),

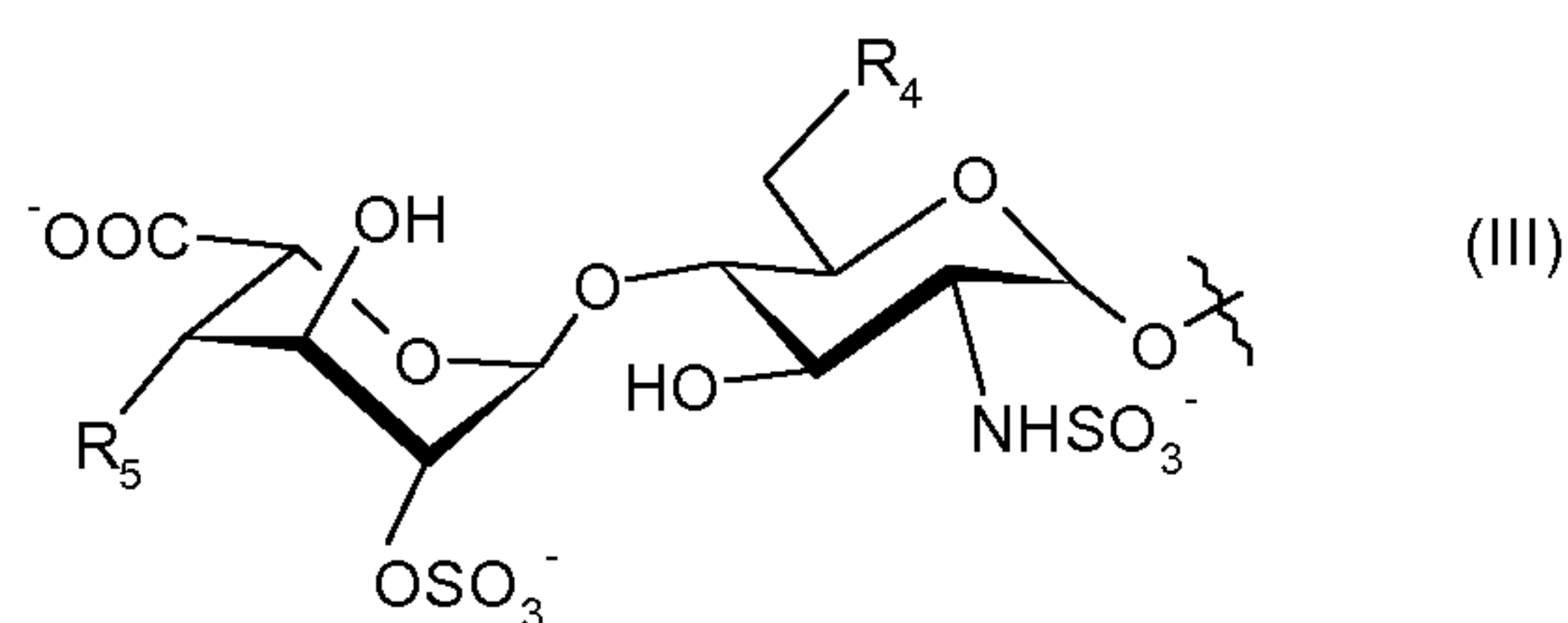
où R représente un groupe alkyle :



30

- R_3 représente un disaccharide de formule (III) :

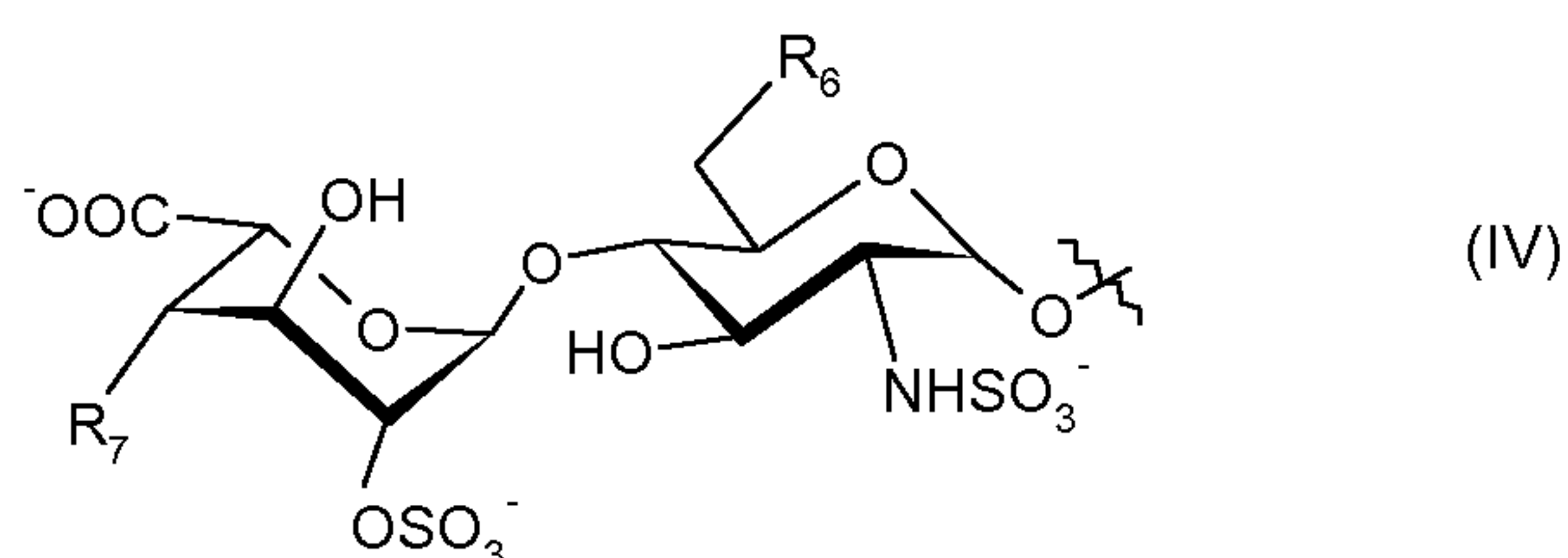
89



dans laquelle :

- R_4 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou un groupe hydroxyle,
- R_5 représente un disaccharide de formule (IV) :

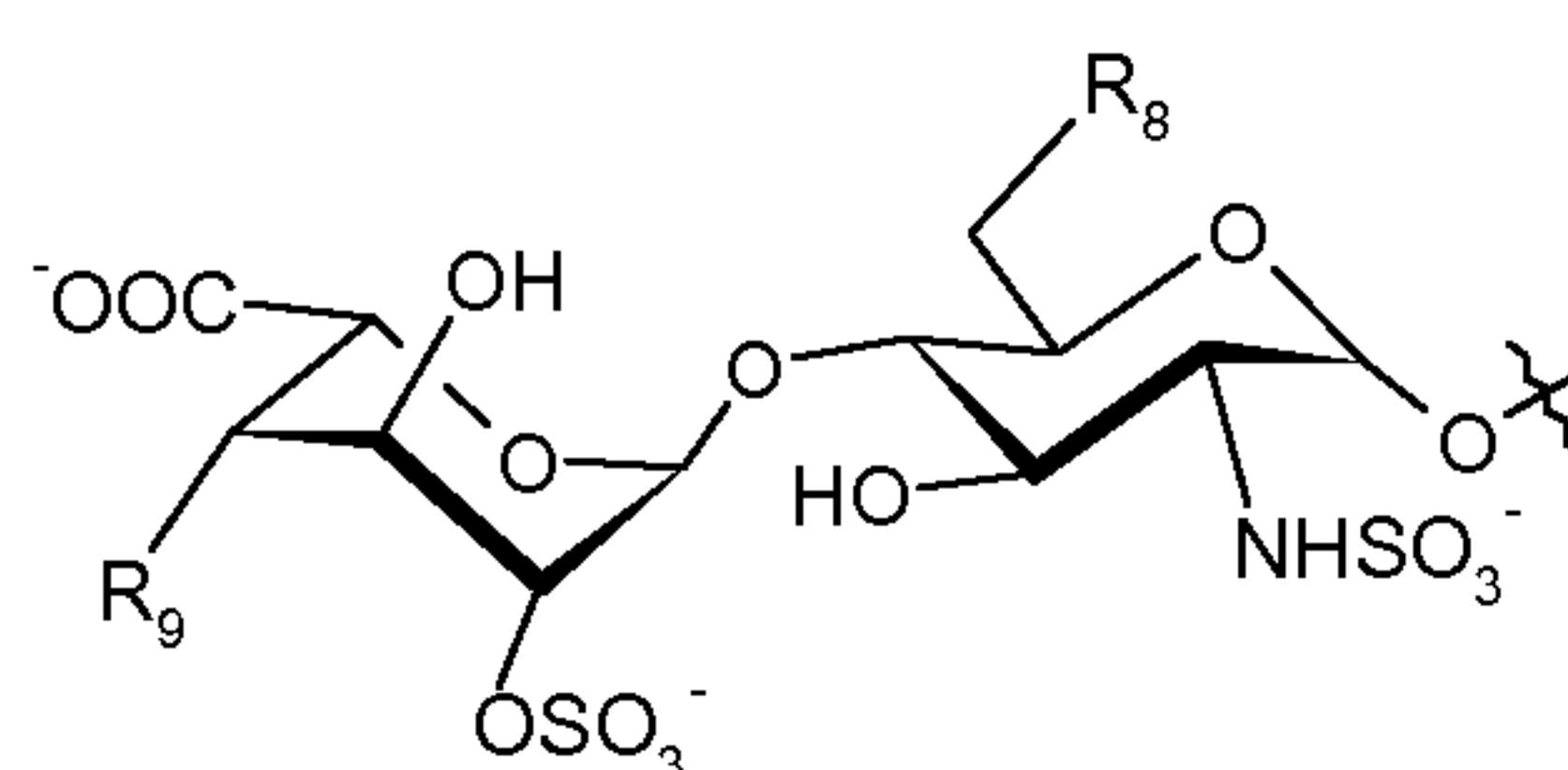
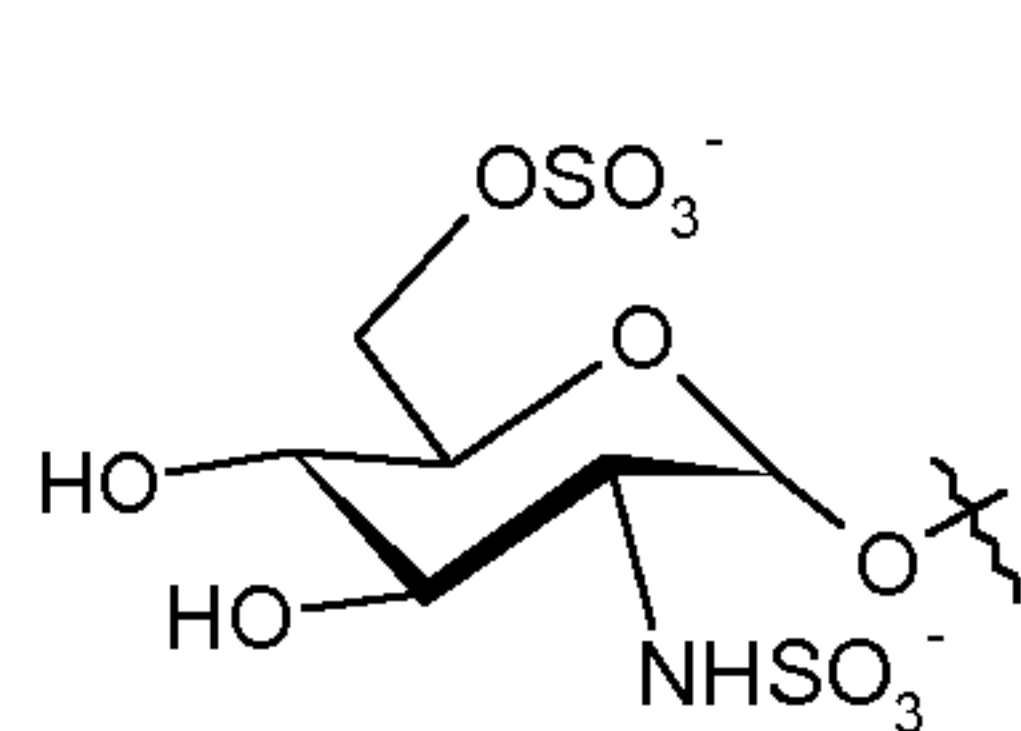
5



dans laquelle :

- R_6 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou un groupe hydroxyle,
- R_7 représente soit un groupe hydroxyle, soit un monosaccharide de formule (V) ci-dessous, soit un disaccharide de formule (VI) :

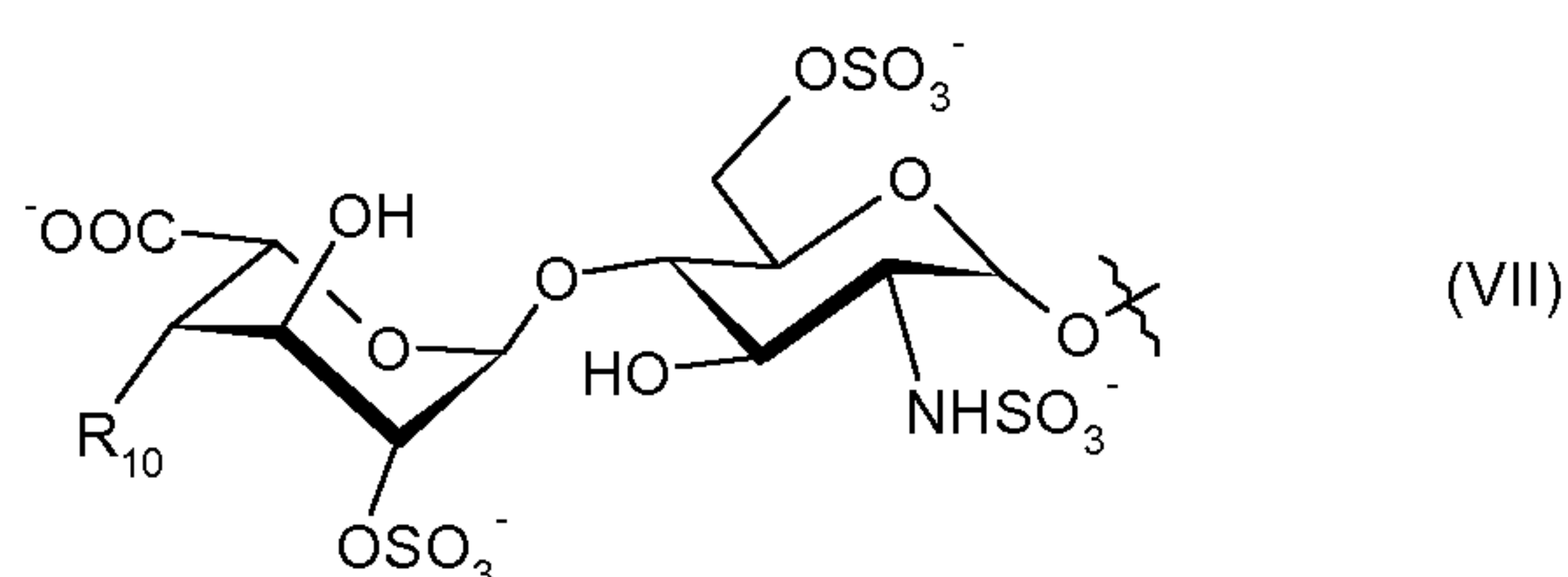
10



15

dans laquelle :

- R_8 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou un groupe hydroxyle,
- R_9 représente soit un groupe hydroxyle, soit un groupe $-\text{O-alkyle}$, soit un disaccharide de formule (VII) :



20

dans laquelle R_{10} représente un groupe -O-alkyle,

à la condition que : R_9 représente un groupe hydroxyle ou un groupe -O-alkyle lorsque R_2 représente un monosaccharide de formule (II) telle que définie ci-dessus ; R_7 représente un disaccharide de formule (VI) telle que définie ci-dessus lorsque R_2 représente un groupe -O-alkyle ; et R_1 , R_4 , R_6 et R_8 ne représentent pas simultanément des groupes hydroxyles,

ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé,

pour le traitement des pathologies ci-dessus indiquées

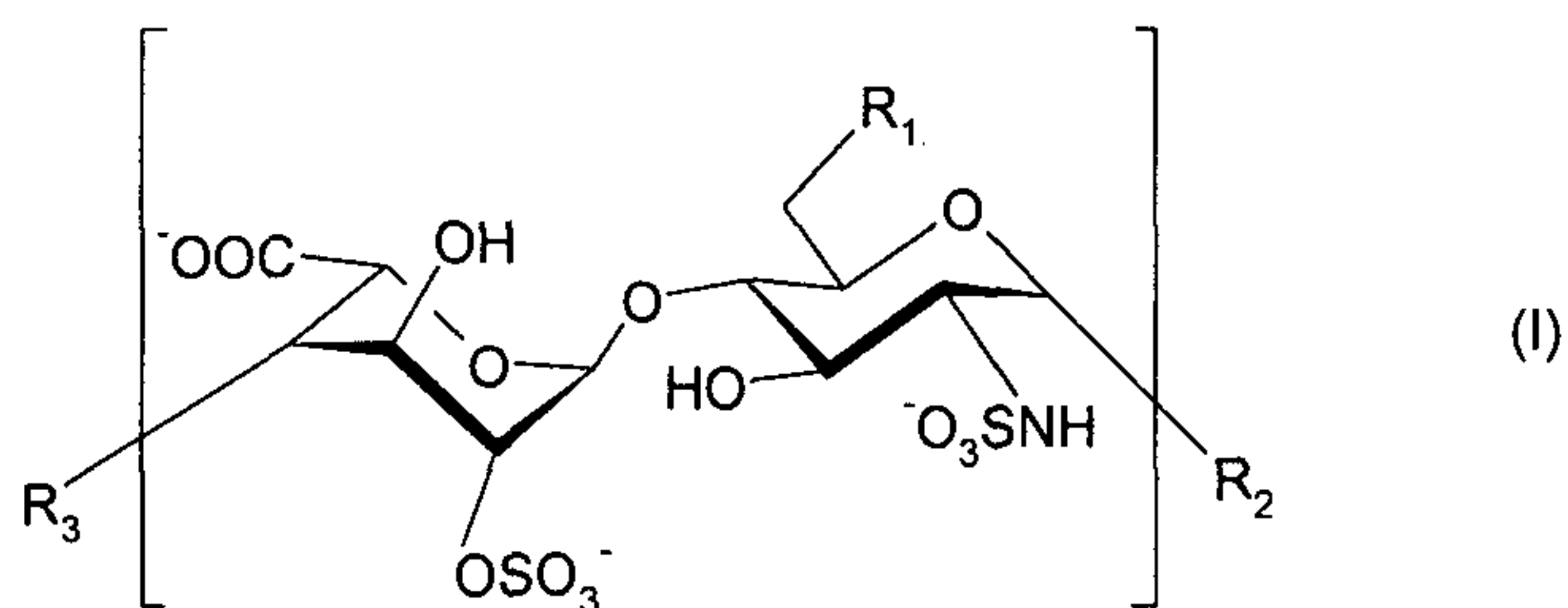
De tels composés regroupent ceux de formule (I)/(I') définis ci-avant, ainsi que l'heptasaccharide **10** défini précédemment, décrit dans la demande de brevet US 2006/0079483 A1.

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration à un patient d'une dose efficace d'un composé selon l'invention ou d'un composé **10**, ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Les médicaments, compositions pharmaceutiques et méthode de traitement selon l'invention peuvent également concerner l'un quelconque des sous-groupes de composés définis précédemment.

REVENDICATIONS

1. Composés oligosaccharidiques répondant à la formule (I) :

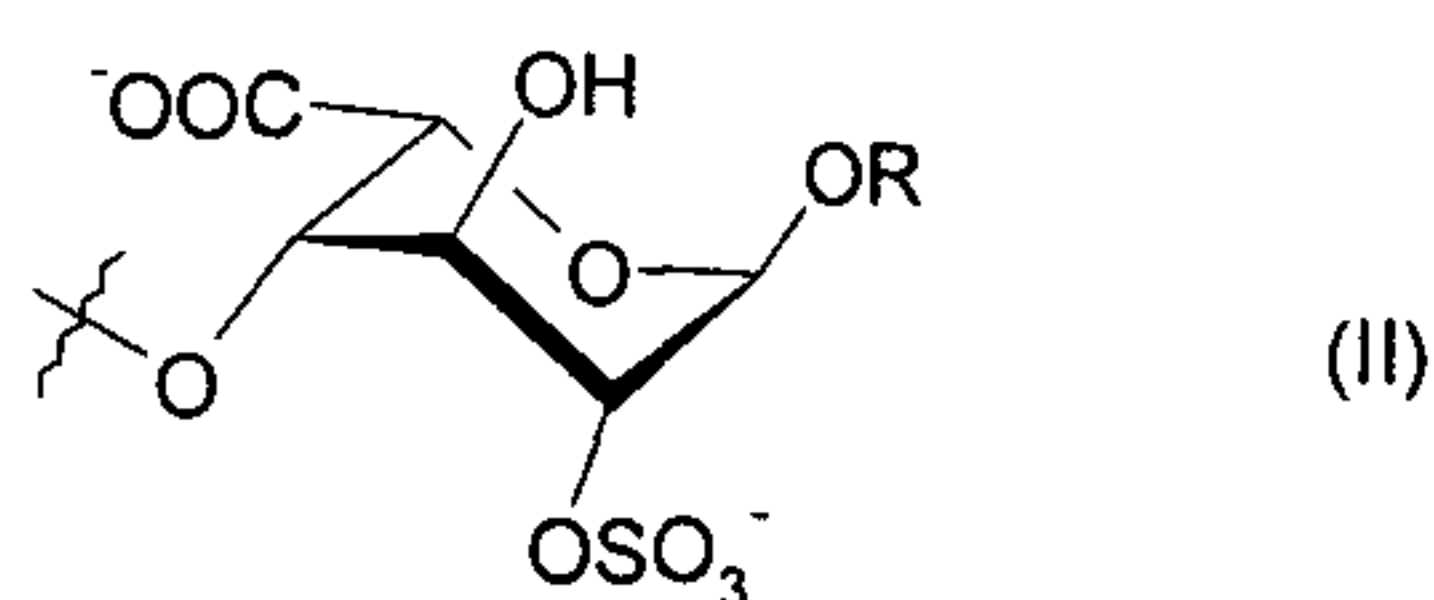


dans laquelle :

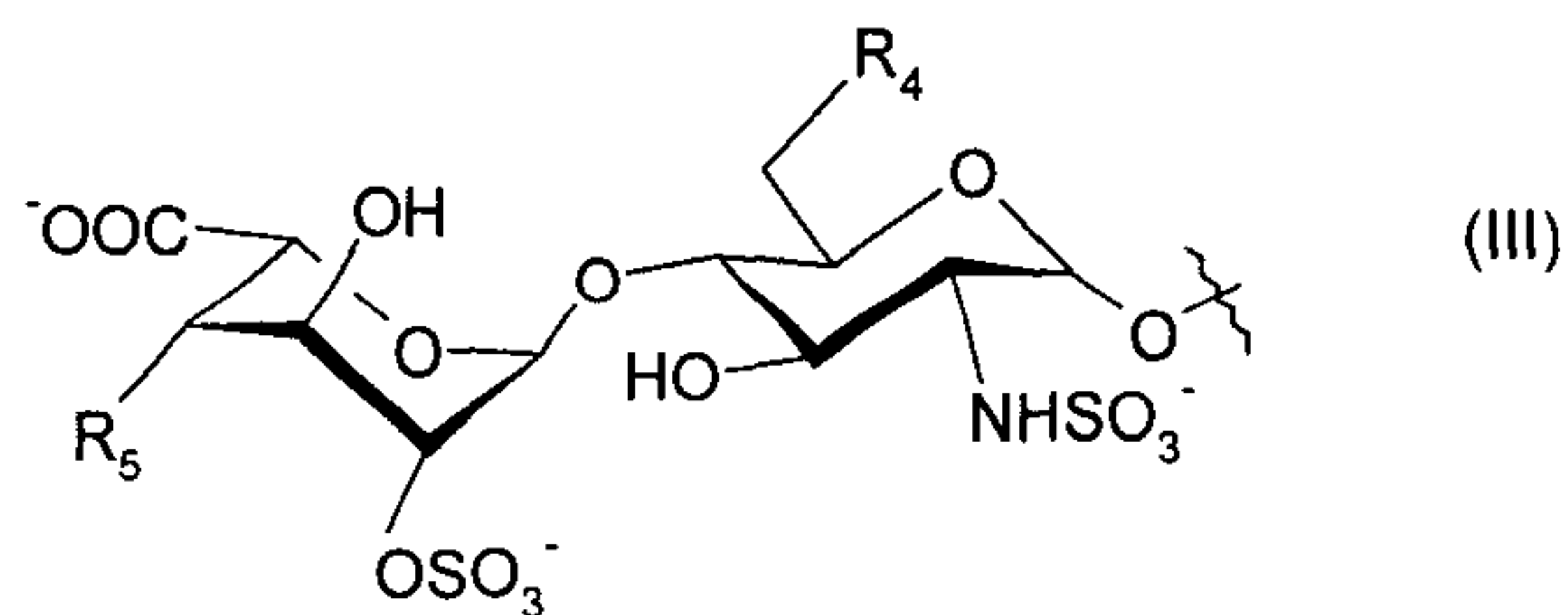
- R_1 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou groupe hydroxyle,

- R_2 représente soit un groupe $-\text{O-alkyle}$, soit un monosaccharide de formule (II), où

R représente un groupe alkyle :



- R_3 représente un disaccharide de formule (III) :

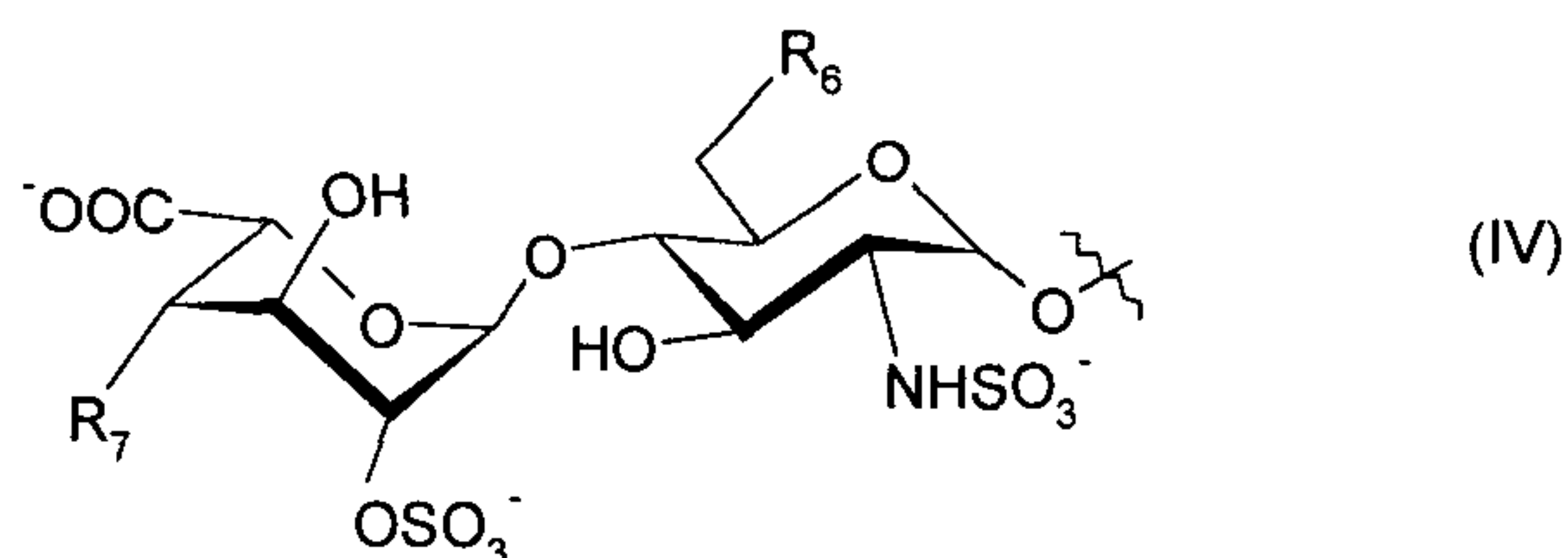


dans laquelle :

- R_4 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou un groupe hydroxyle,

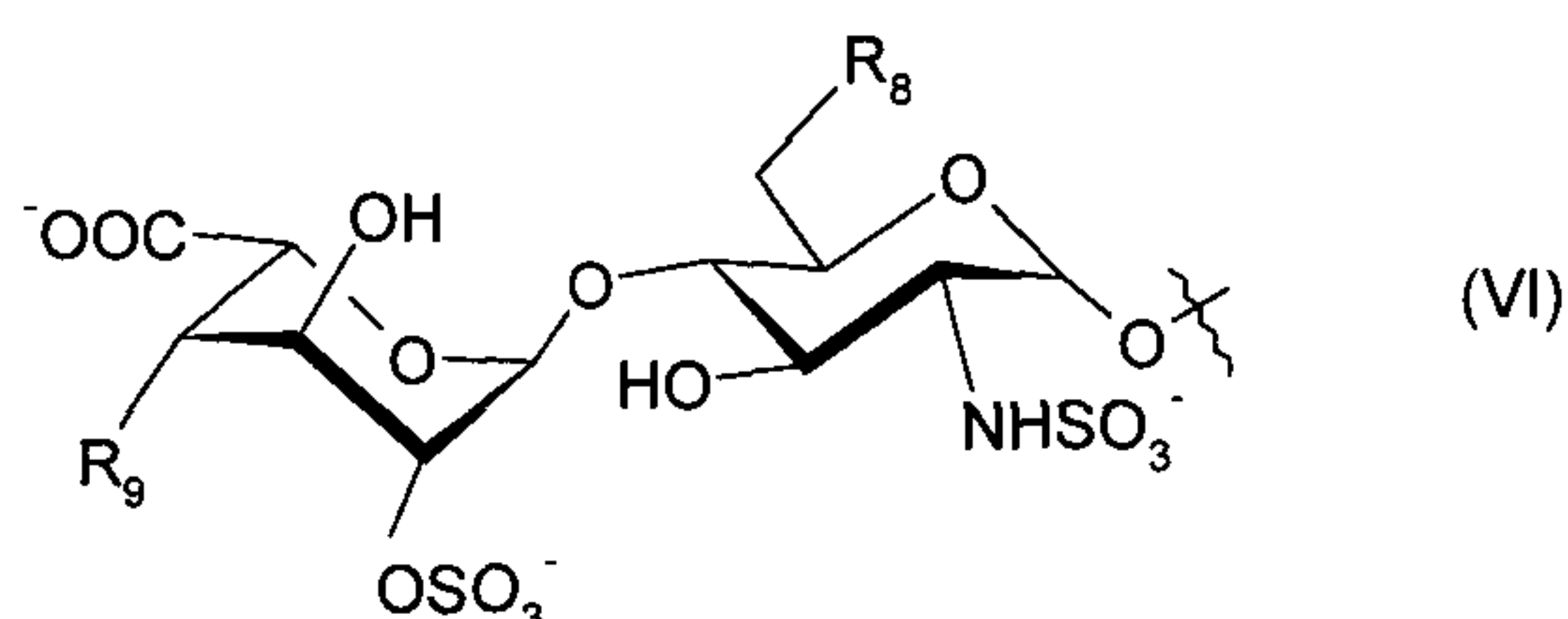
- R_5 représente un disaccharide de formule (IV) :

92



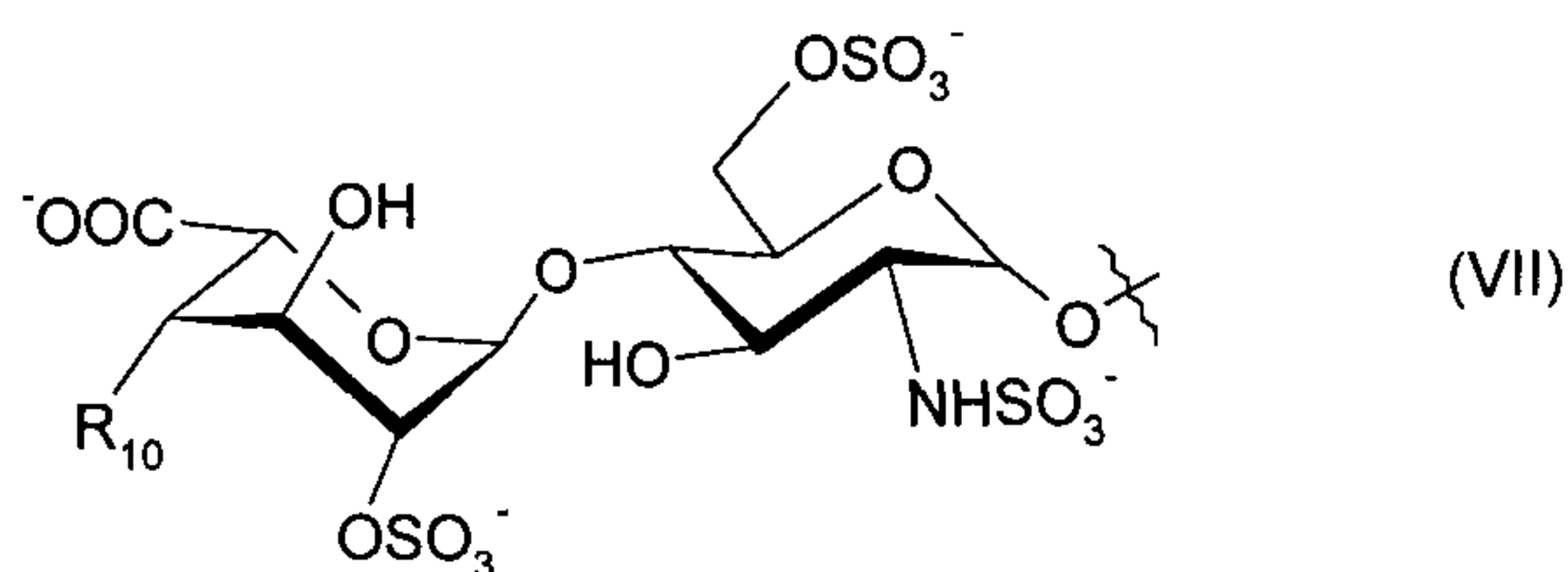
dans laquelle :

- R_6 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou un groupe hydroxyle,
- R_7 représente soit un groupe hydroxyle, soit un disaccharide de formule (VI) :



dans laquelle :

- R_8 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou un groupe hydroxyle,
- R_9 représente soit un groupe hydroxyle, soit un groupe $-\text{O-alkyle}$, soit un disaccharide de formule (VII) :



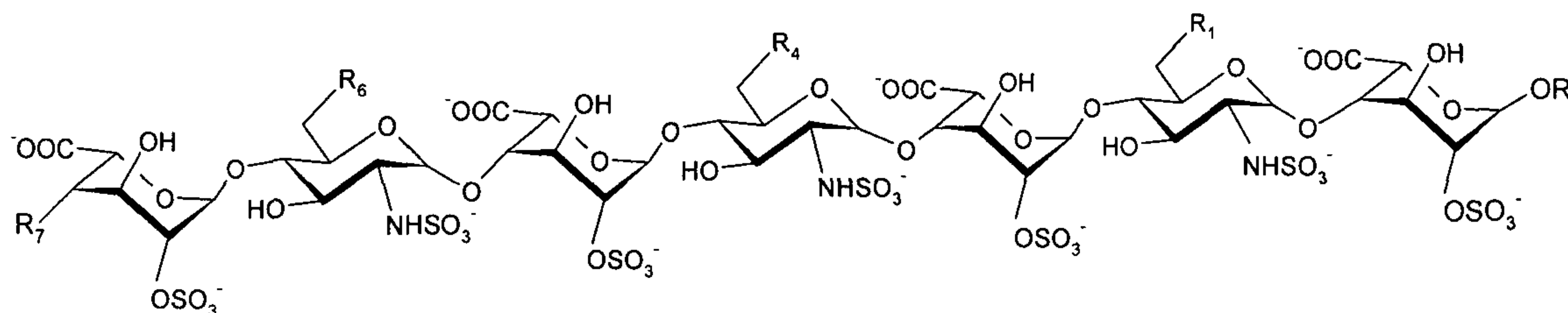
dans laquelle R_{10} représente un groupe $-\text{O-alkyle}$,

à la condition que : R_9 représente un groupe hydroxyle ou un groupe $-\text{O-alkyle}$ lorsque R_2 représente un monosaccharide de formule (II) telle que définie ci-dessus ; R_7 représente un disaccharide de formule (VI) telle que définie ci-dessus lorsque R_2 représente un groupe $-\text{O-alkyle}$; et R_1 , R_4 , R_6 et R_8 ne représentent pas simultanément des groupes hydroxyles ;

sous forme acide ou sous la forme de l'un quelconque de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés selon la revendication 1, dans lesquels R_2 représente un monosaccharide de formule (II) et R_7 représente un groupe hydroxyle.

3. Composés selon la revendication 1 ou 2, répondant à la formule (I-1) ci-dessous, dans laquelle R_7 représente un groupe hydroxyle et R , R_1 , R_4 et R_6 sont tels que définis dans la revendication 1 :

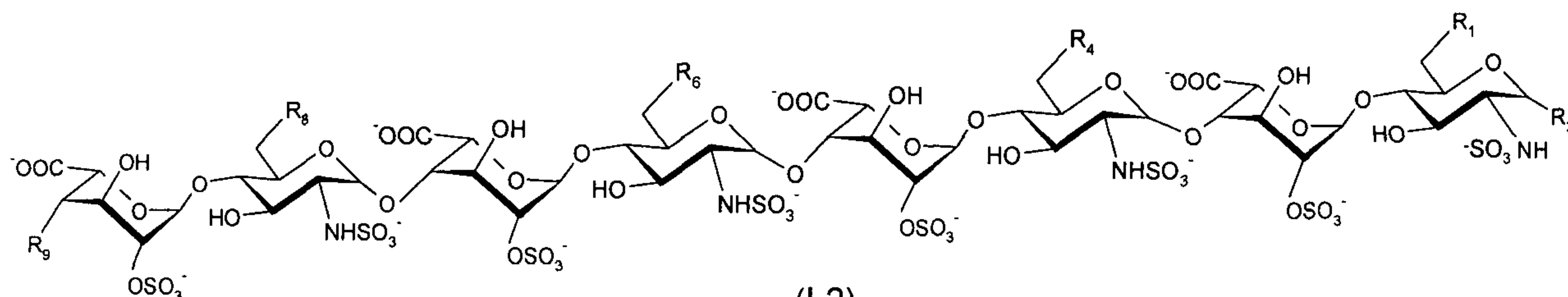


(I-1)

sous forme acide ou sous la forme de l'un quelconque de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

4. Composés selon la revendication 1, dans lesquels R_2 représente un groupe -O-alkyle.

5. Composés selon la revendication 1 ou 4, répondant à la formule (I-2) ci-dessous, dans laquelle R_2 représente un groupe -O-alkyle et R_1 , R_4 , R_6 , R_8 et R_9 sont tels que définis dans la revendication 1 :



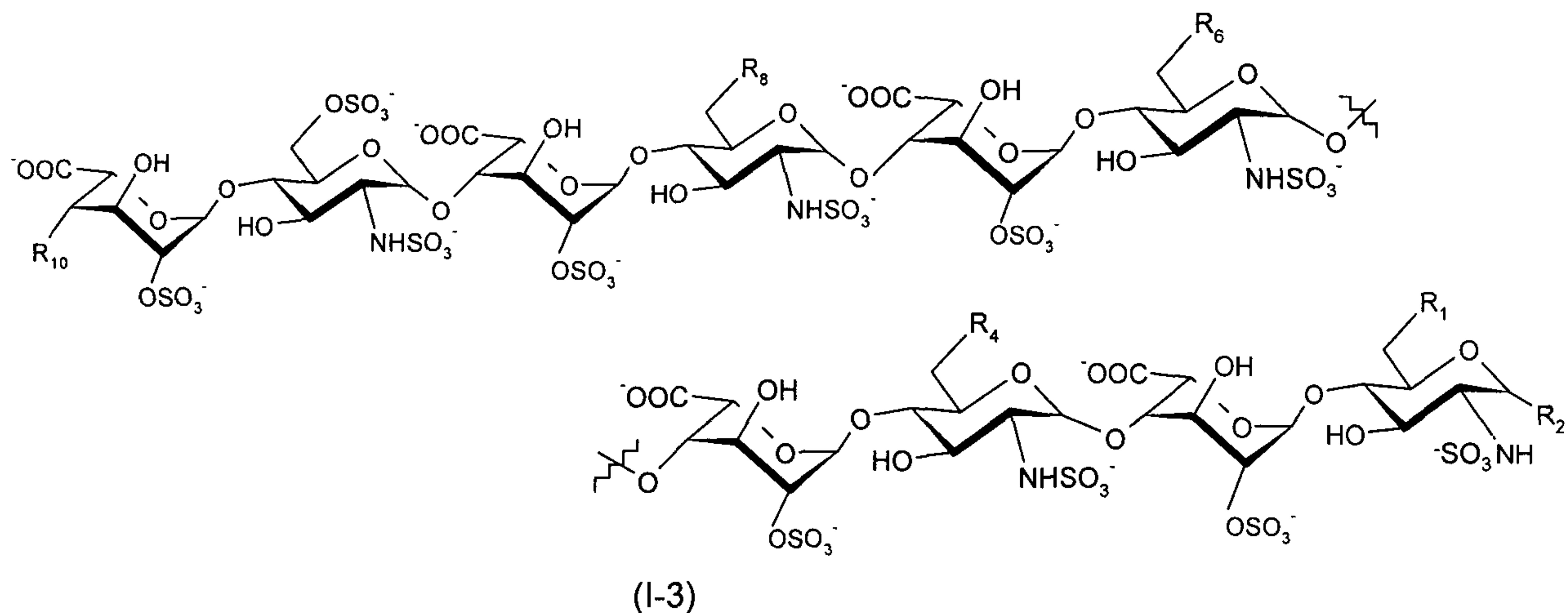
(I-2)

sous forme acide ou sous la forme de l'un quelconque de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

6. Composés selon la revendication 1, dans lesquels :

- R_2 représente un groupe -O-alkyle, et
- R_7 représente un disaccharide de formule (VI) telle que définie dans la revendication 1, dans laquelle R_9 représente un disaccharide de formule (VII) telle que définie dans la revendication 1.

7. Composés selon la revendication 1 ou 6, répondant à la formule (I-3) ci-dessous, dans laquelle R_2 et R_9 sont tels que définis dans la revendication 6 et R_1 , R_4 , R_6 , R_8 et R_{10} sont tels que définis dans la revendication 1 :

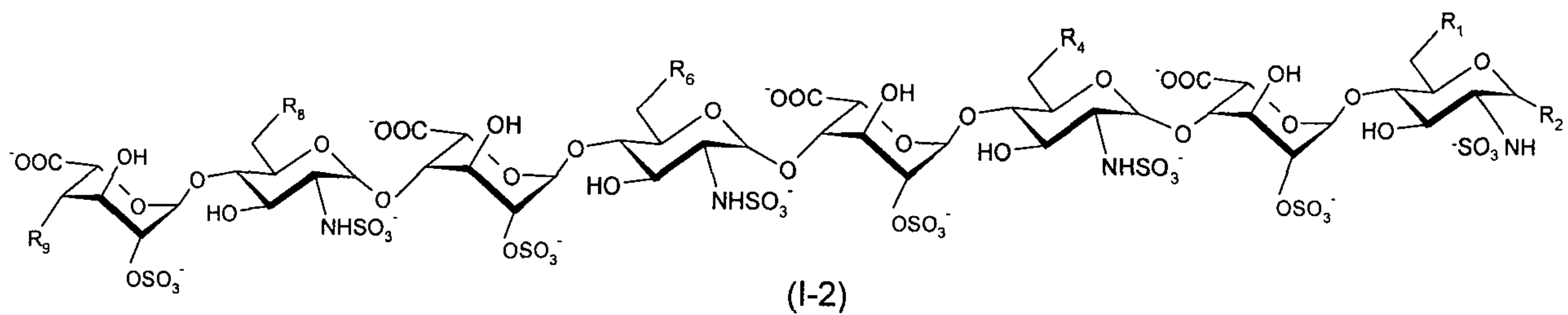


sous forme acide ou sous la forme de l'un quelconque de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

8. Composés selon la revendication 1, dans lesquels :

- R_2 représente un groupe -O-alkyle, et
- R_7 représente un disaccharide de formule (VI) telle que définie dans la revendication 1, dans laquelle R_9 représente soit un groupe hydroxyle, soit un groupe -O-alkyle.

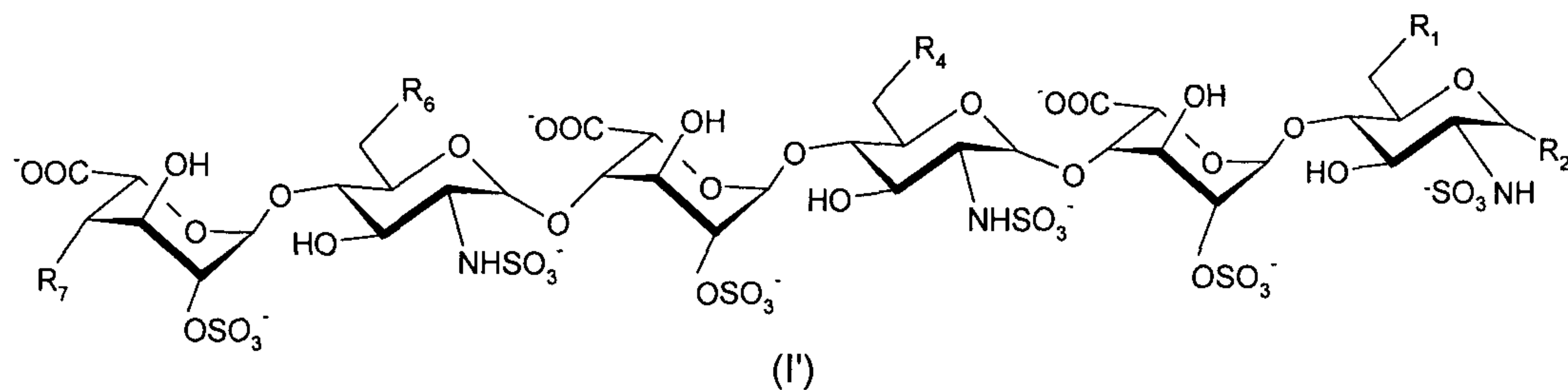
9. Composés selon la revendication 1 ou 8, répondant à la formule (I-2) ci-dessous, dans laquelle R_1 , R_4 , R_6 et R_8 sont tels que définis dans la revendication 1, R_2 représente un groupe -O-alkyle et R_9 représente soit un groupe hydroxyle, soit un groupe -O-alkyle :



sous forme acide ou sous la forme de l'un quelconque de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

10. Composés selon la revendication 8 ou 9, dans lesquels R_9 représente un groupe -O-alkyle.

11. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I'), dans laquelle R_1 , R_2 , R_4 , R_6 et R_7 sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 9 :



12. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, choisis parmi les composés suivants :

- Méthyl (4-O-propyl-2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-[(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)]₂-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranoside (n° 1) ;

- Méthyl (4-O-propyl-2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-[(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)]₃-(2-O-sodium

sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranoside (**n° 2**) ;

-[Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-[(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)]₂-2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranoside]-uronate de sodium (**n° 3**) ;

- Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranoside (**n° 4**) ;

- Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranoside (**n° 5**) ;

- Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranoside (**n° 6**) ;

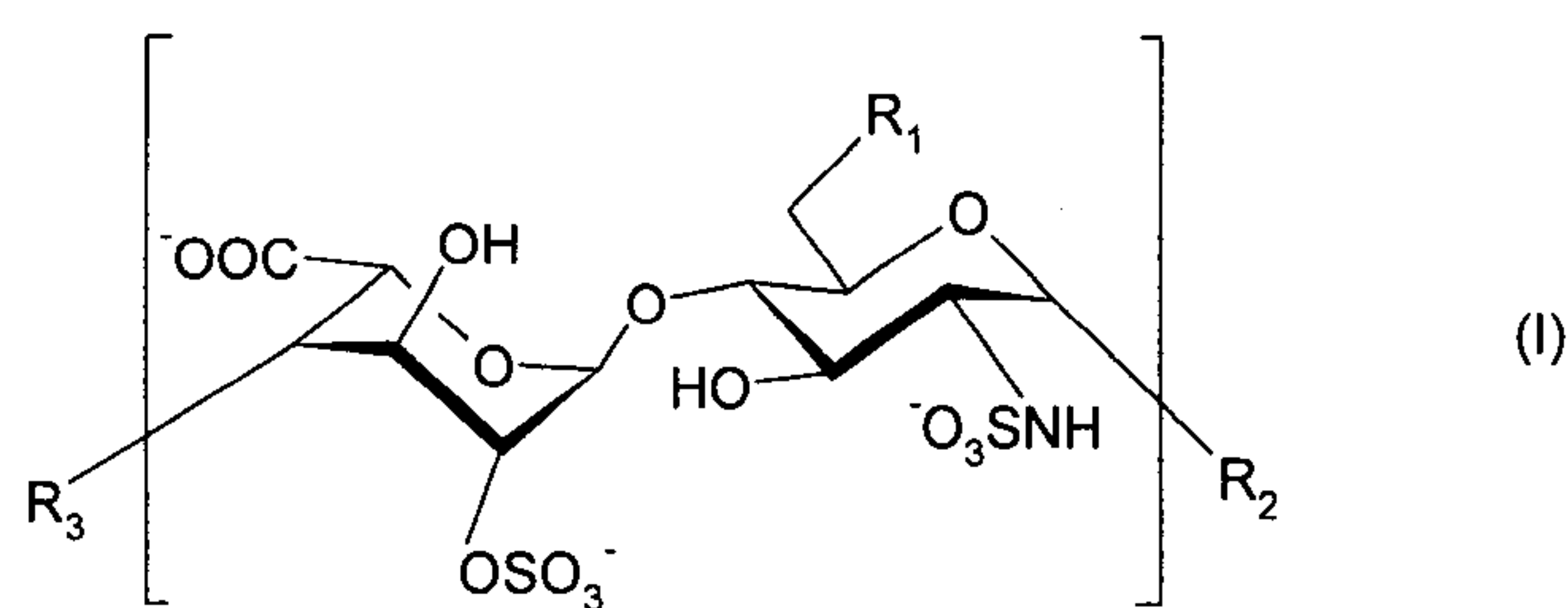
- Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-2-sodium

(sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranoside (**n° 7**) ;

- Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium(sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)-[(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)]₂-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-(sulfonato)amino- α -D-glucopyranoside (**n° 8**) ; et

- Méthyl (2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonato)amino- α -D-glucopyranosyl)-[(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-désoxy-6-O-sodium sulfonato-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranosyl)]₂-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-O-sodium sulfonato- α -L-idopyranosyluronate de sodium)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-désoxy-2-sodium (sulfonatoamino)- α -D-glucopyranoside (**n° 9**).

13. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable, un composé de formule (I)

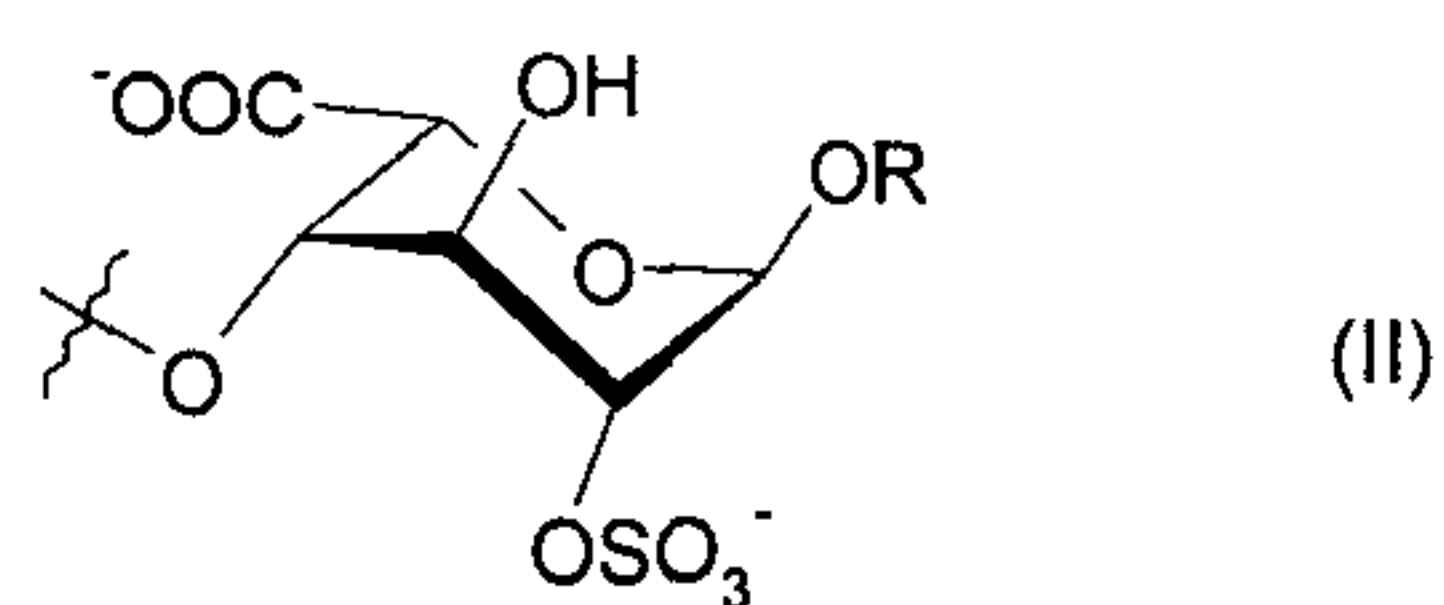


dans laquelle :

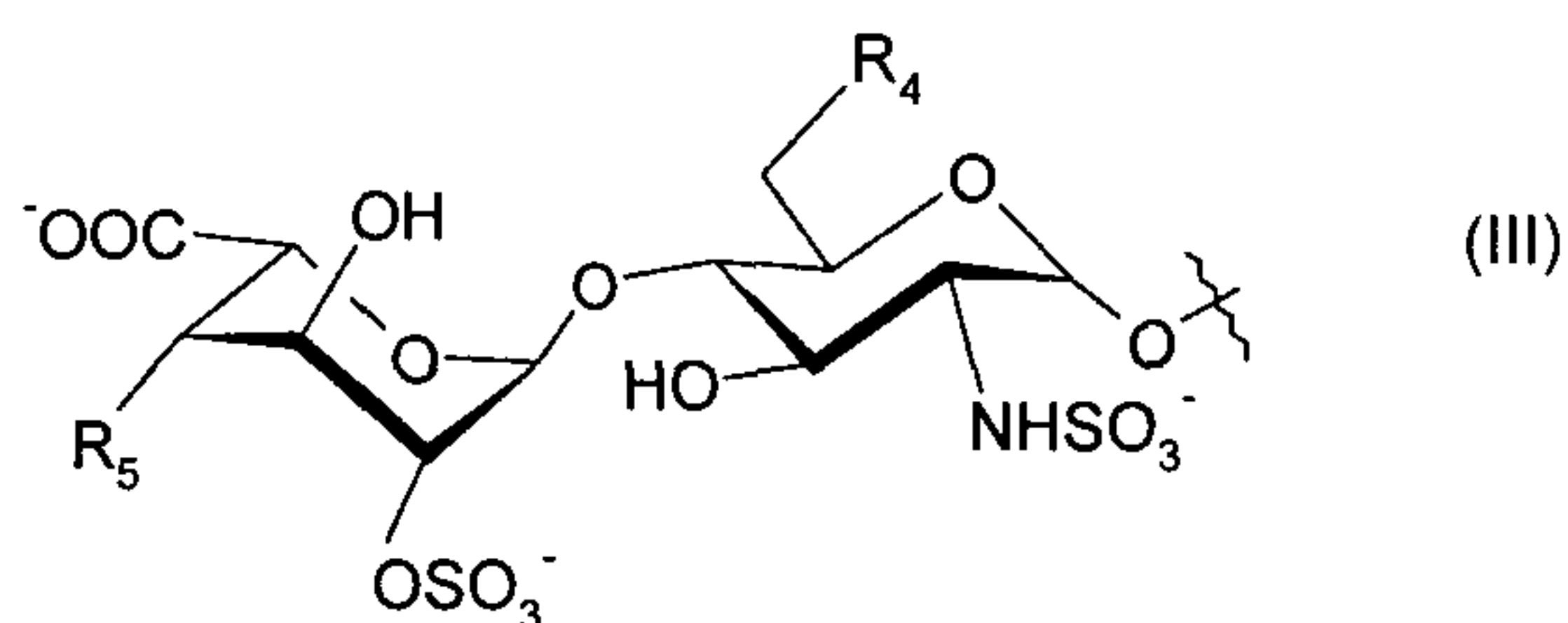
- R₁ représente un groupe -OSO₃⁻ ou groupe hydroxyle,

- R₂ représente soit un groupe -O-alkyle, soit un monosaccharide de formule (II), où

R représente un groupe alkyle :



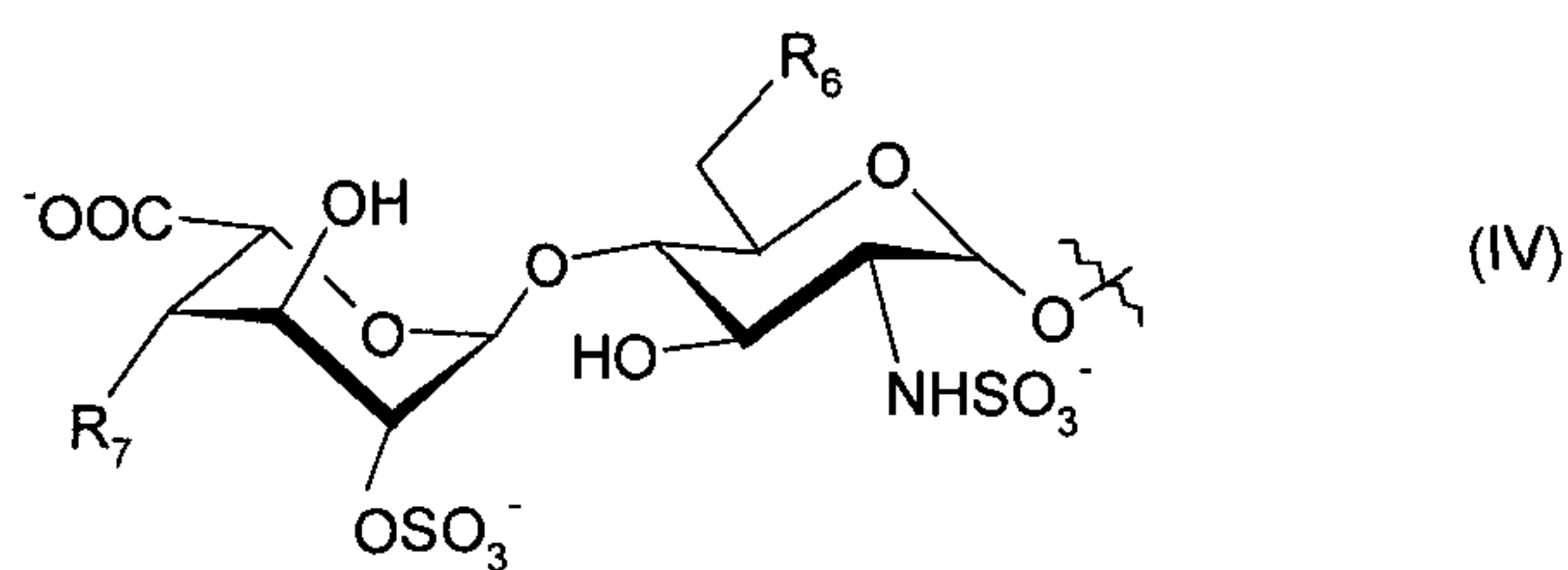
- R_3 représente un disaccharide de formule (III) :



dans laquelle :

- R_4 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou un groupe hydroxyle,

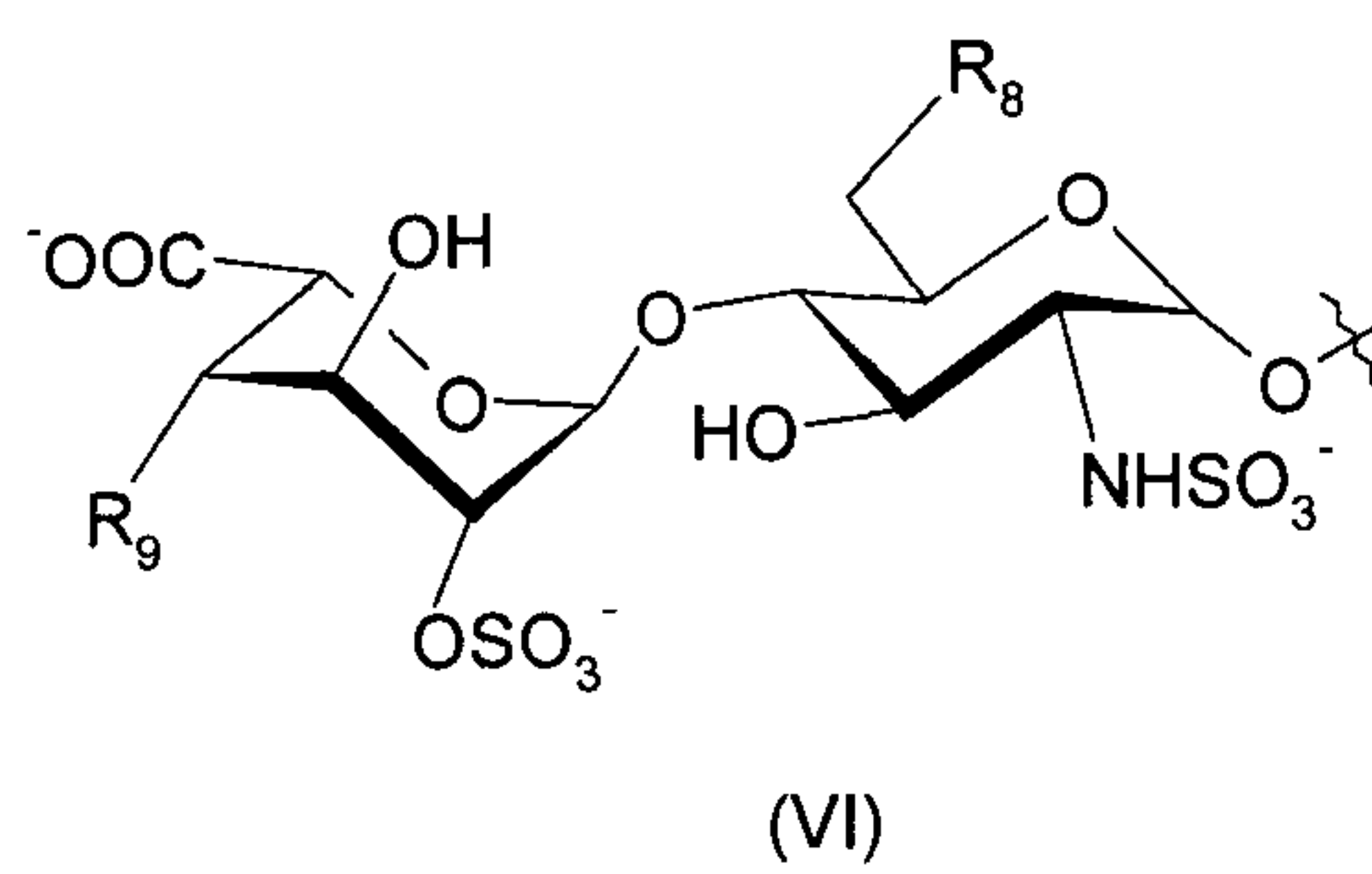
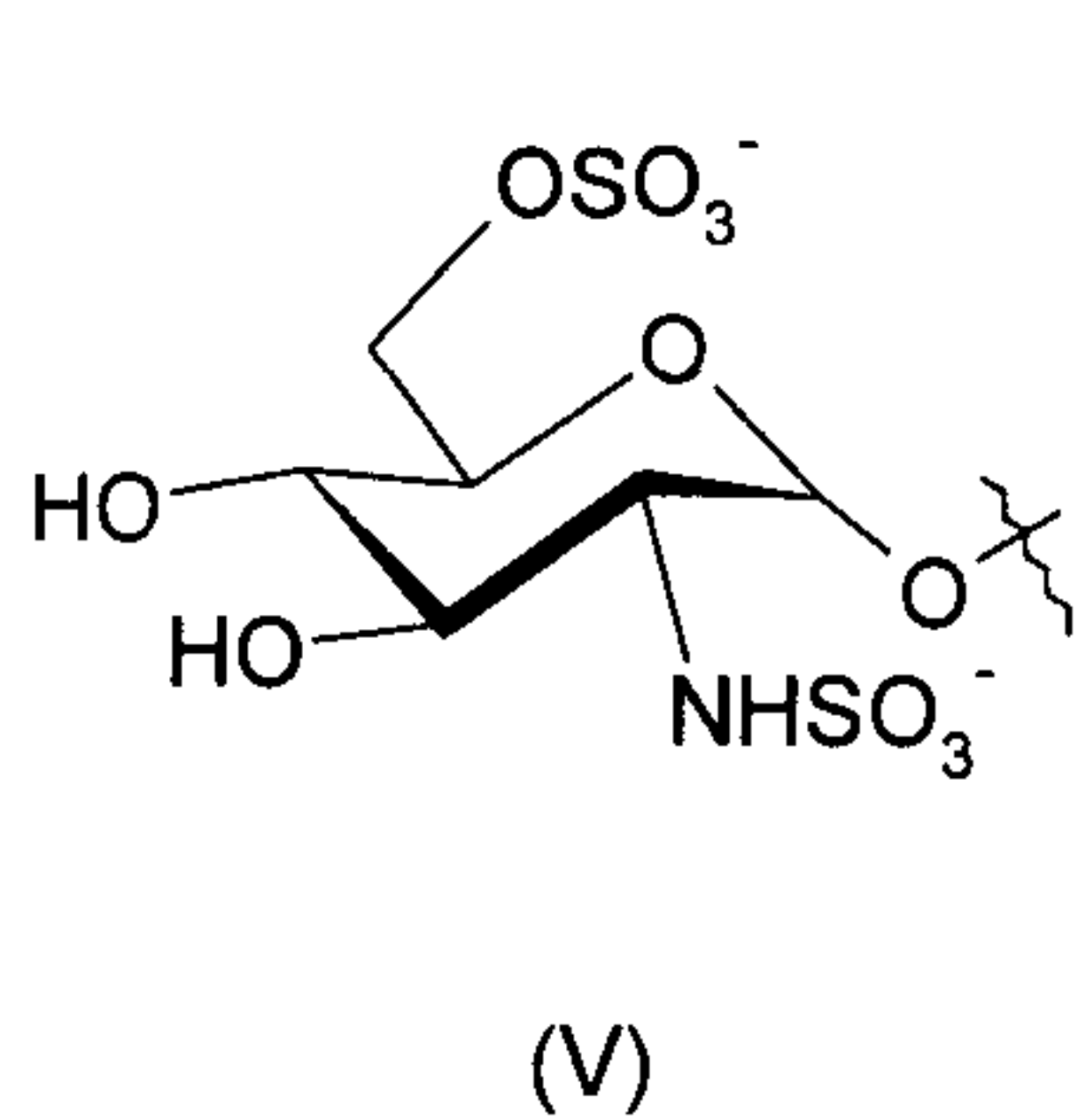
- R_5 représente un disaccharide de formule (IV) :



dans laquelle :

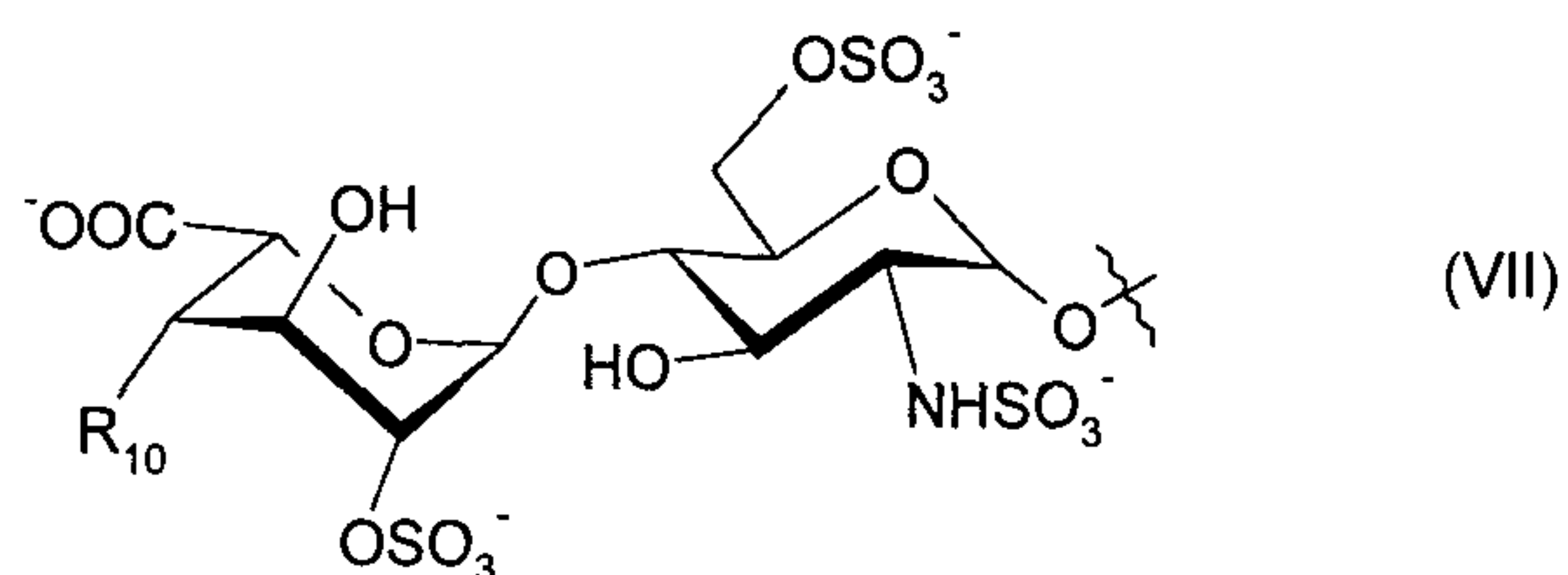
- R_6 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou un groupe hydroxyle,

- R_7 représente soit un groupe hydroxyle, soit un disaccharide de formule (VI), soit un monosaccharide de formule (V) :



dans laquelle :

- R_8 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou un groupe hydroxyle,
- R_9 représente soit un groupe hydroxyle, soit un groupe $-\text{O-alkyle}$, soit un disaccharide de formule (VII) :



dans laquelle R_{10} représente un groupe $-\text{O-alkyle}$,

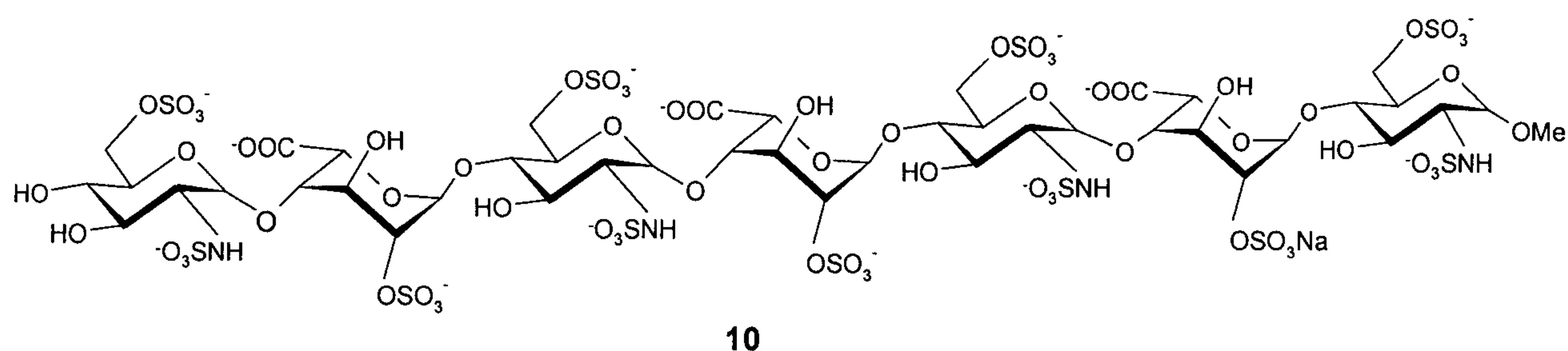
à la condition que : R_9 représente un groupe hydroxyle ou un groupe $-\text{O-alkyle}$ lorsque R_2 représente un monosaccharide de formule (II) telle que définie ci-dessus ; R_7 représente un disaccharide de formule (VI) telle que définie ci-dessus lorsque R_2 représente un groupe $-\text{O-alkyle}$; et R_1 , R_4 , R_6 et R_8 ne représentent pas simultanément des groupes hydroxyles ;

sous forme acide ou sous la forme de l'un quelconque de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

14. Médicament selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'il comprend un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

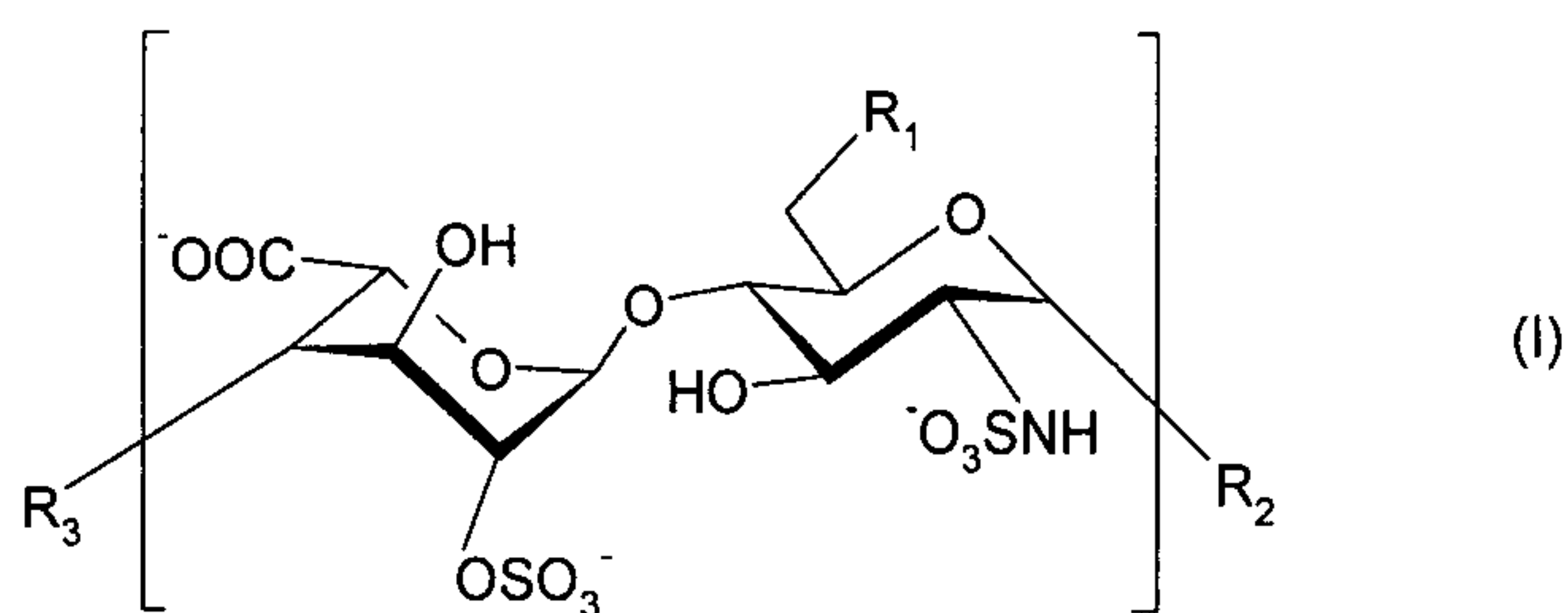
15. Médicament selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'il comprend le composé **10** :

100



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

16. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable, un composé de formule (I) :

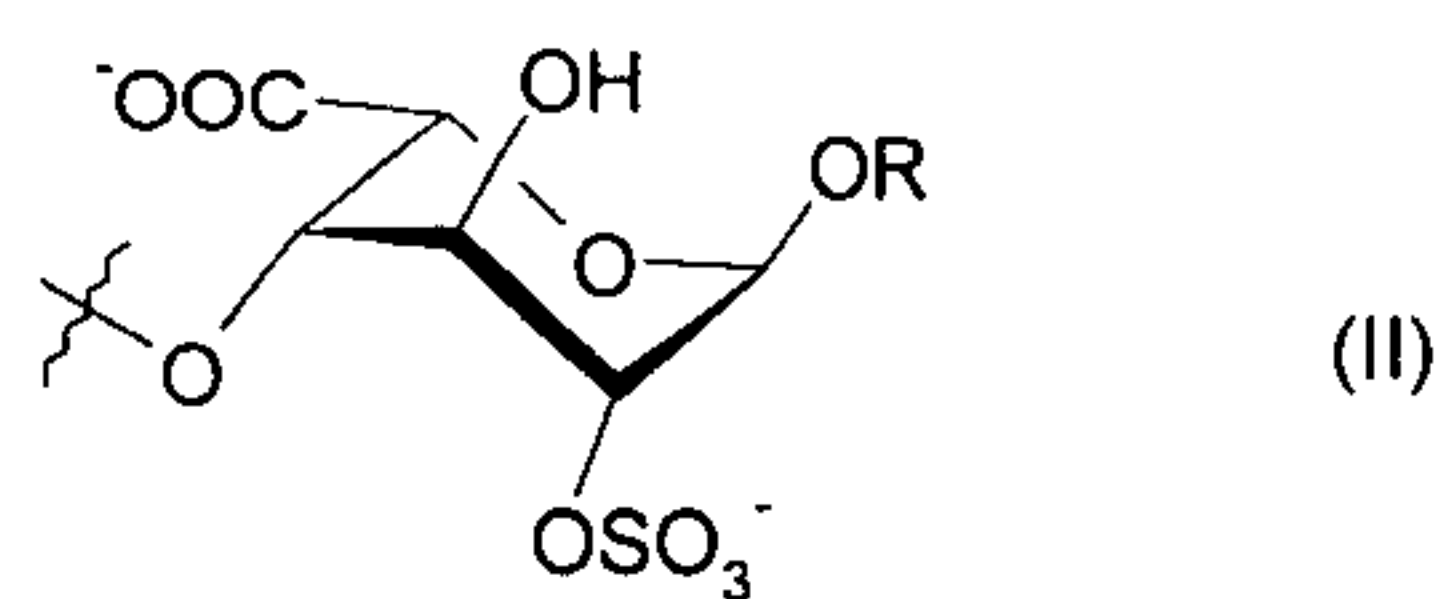


dans laquelle :

- R_1 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou groupe hydroxyle,

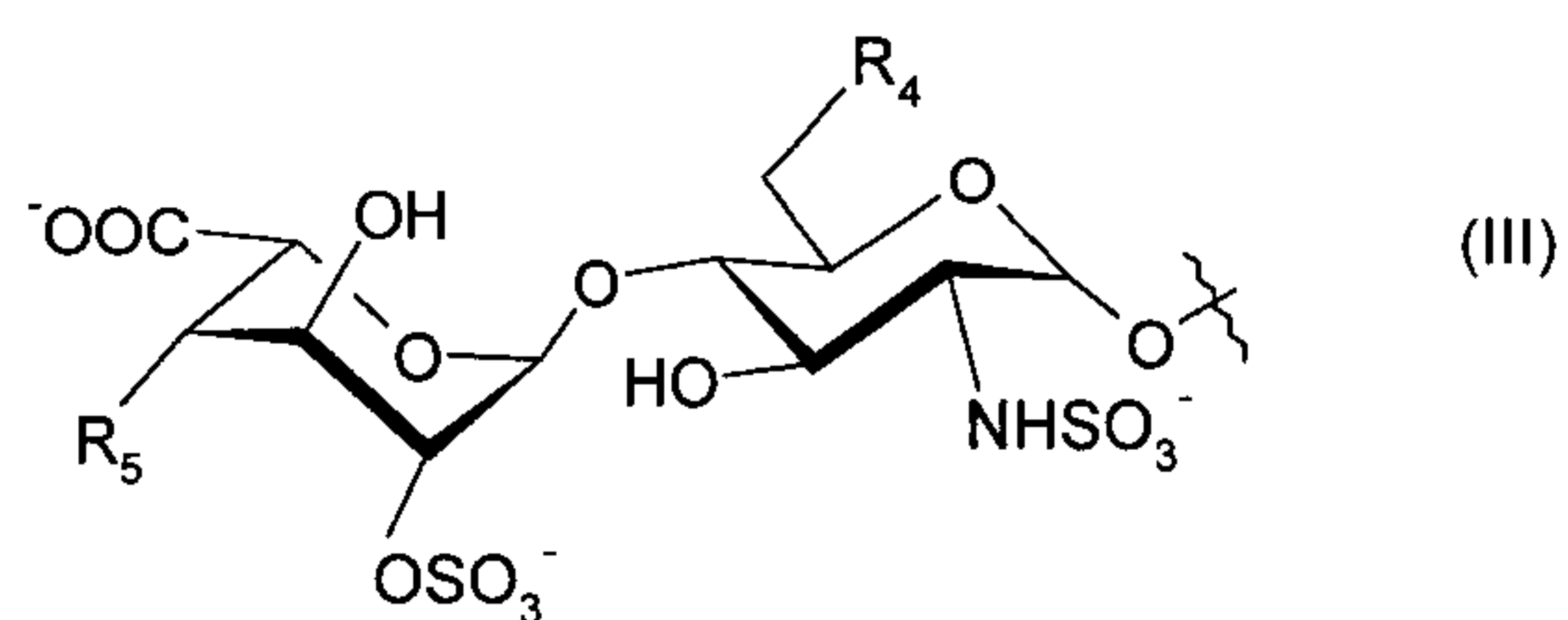
- R_2 représente soit un groupe $-\text{O-alkyle}$, soit un monosaccharide de formule (II), où

R représente un groupe alkyle :



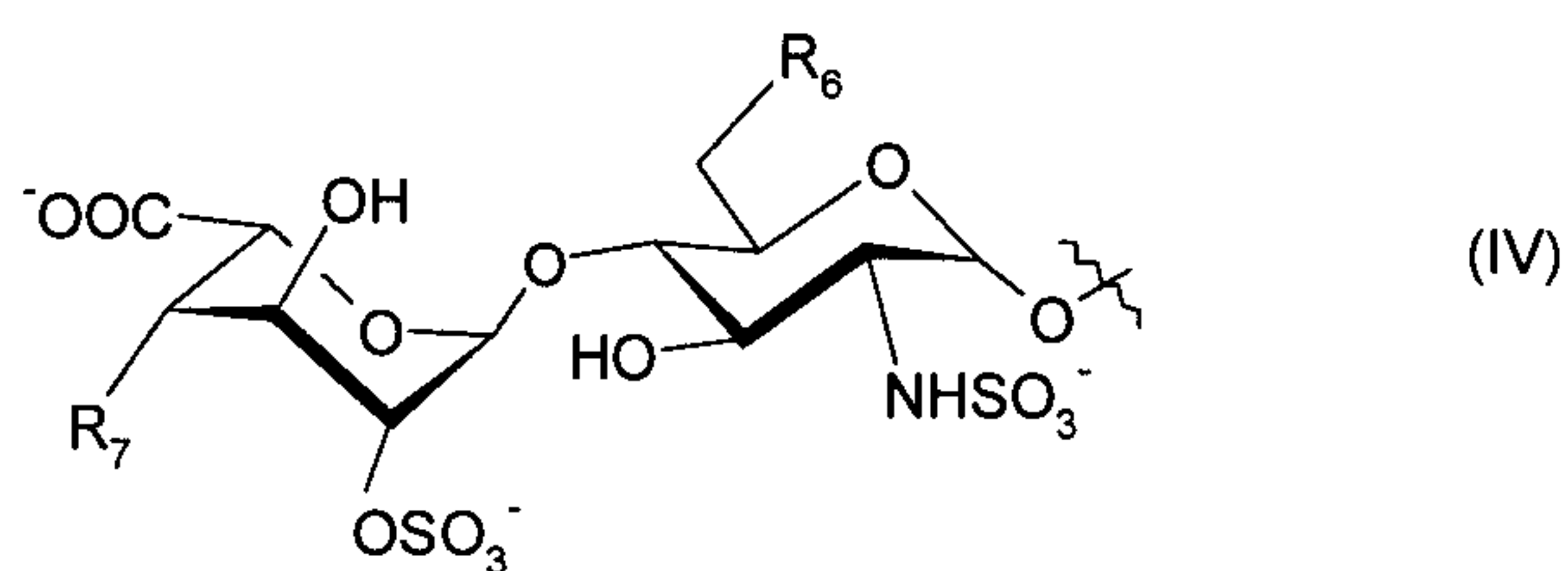
- R_3 représente un disaccharide de formule (III) :

101



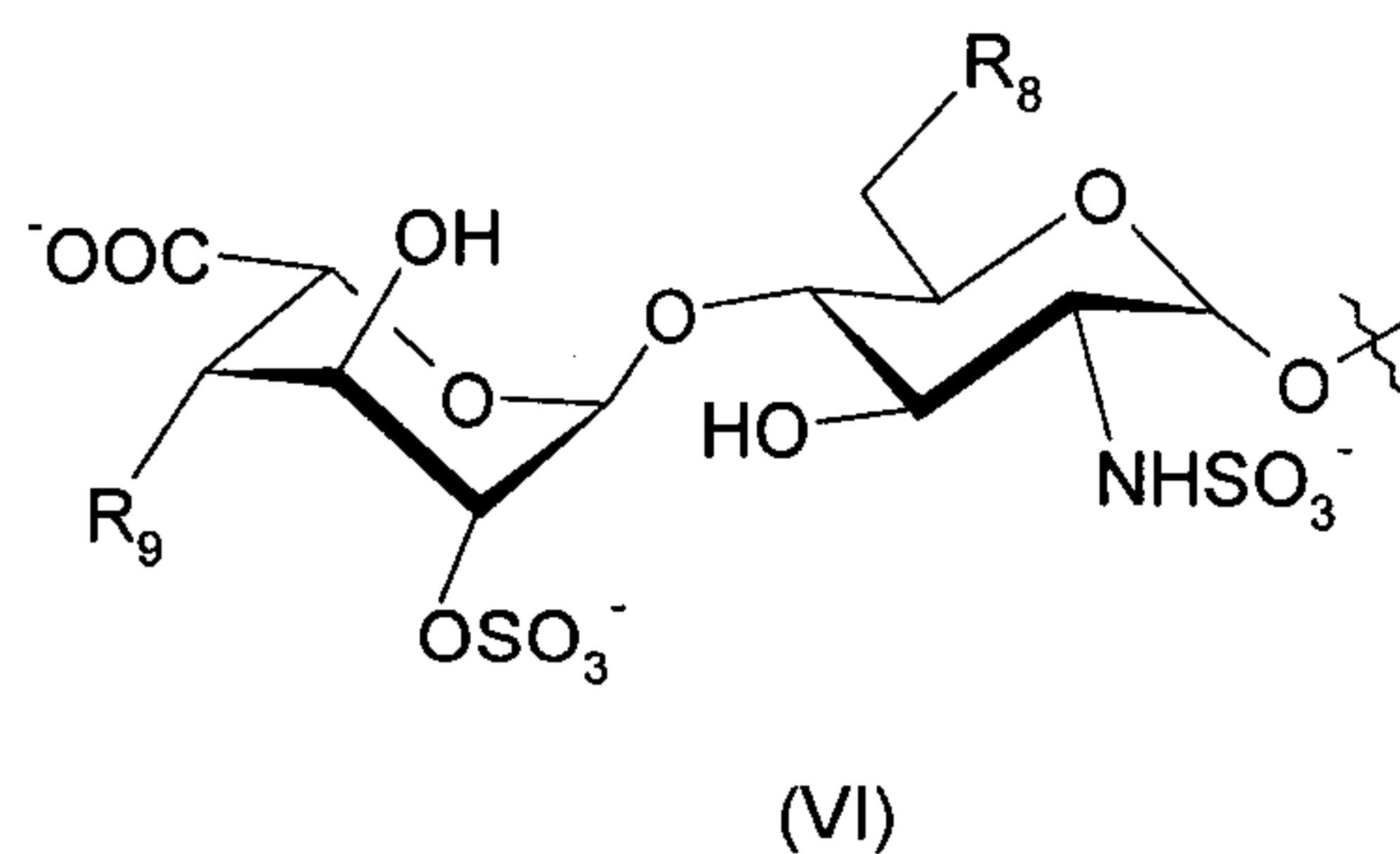
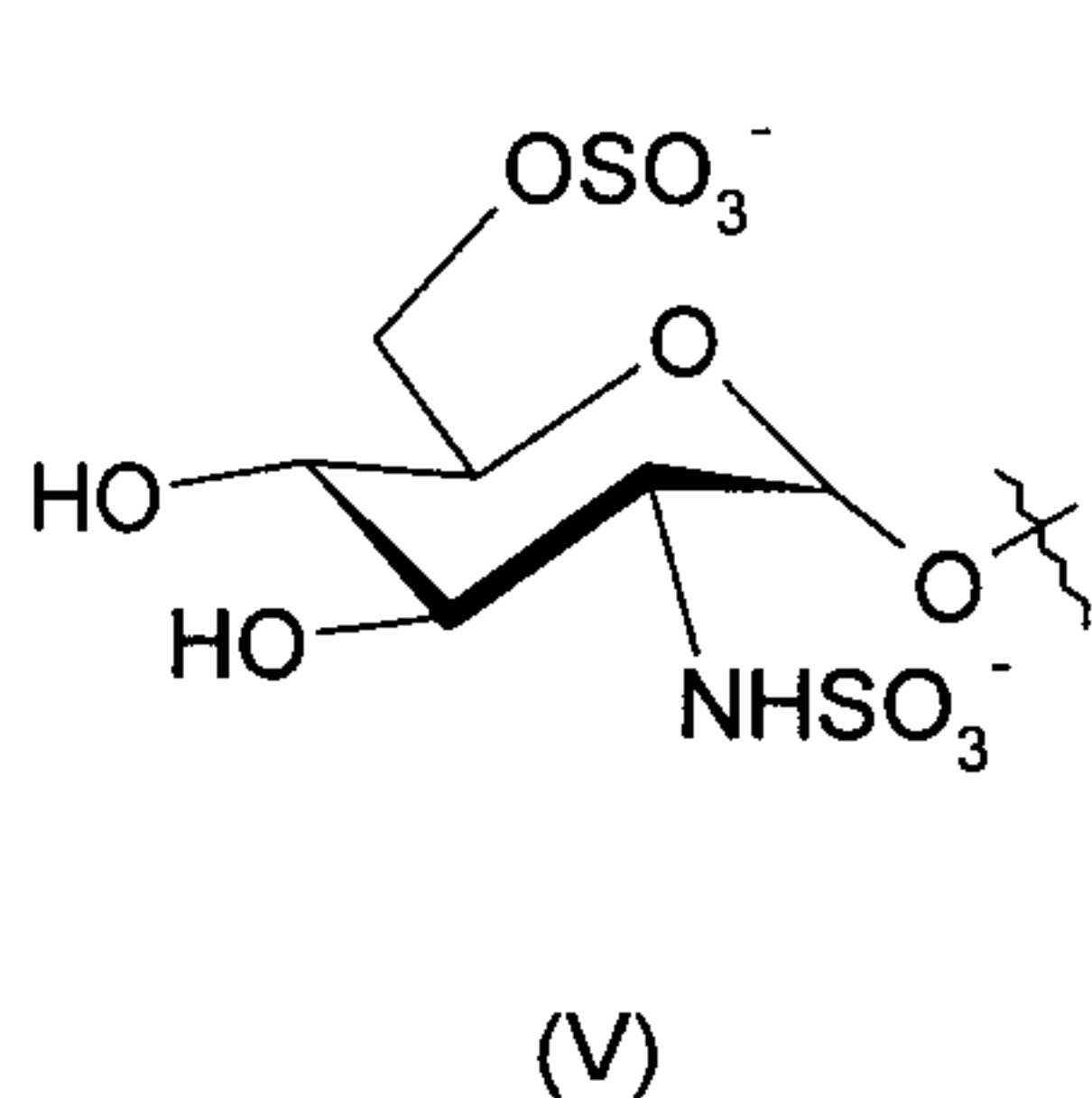
dans laquelle :

- R_4 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou un groupe hydroxyle,
- R_5 représente un disaccharide de formule (IV) :



dans laquelle :

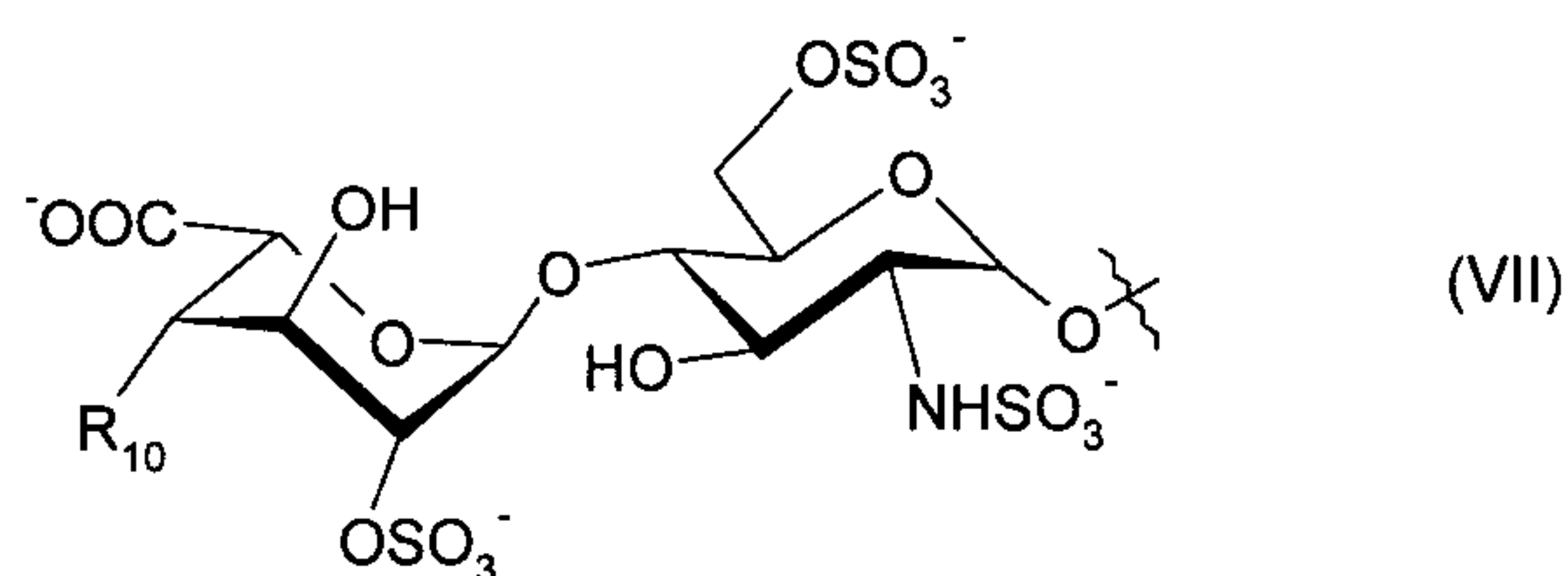
- R_6 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou un groupe hydroxyle,
- R_7 représente soit un groupe hydroxyle, soit un disaccharide de formule (VI), soit un monosaccharide de formule (V) :



dans laquelle :

- R_8 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou un groupe hydroxyle,
- R_9 représente soit un groupe hydroxyle, soit un groupe -O-alkyle, soit un disaccharide de formule (VII) :

102



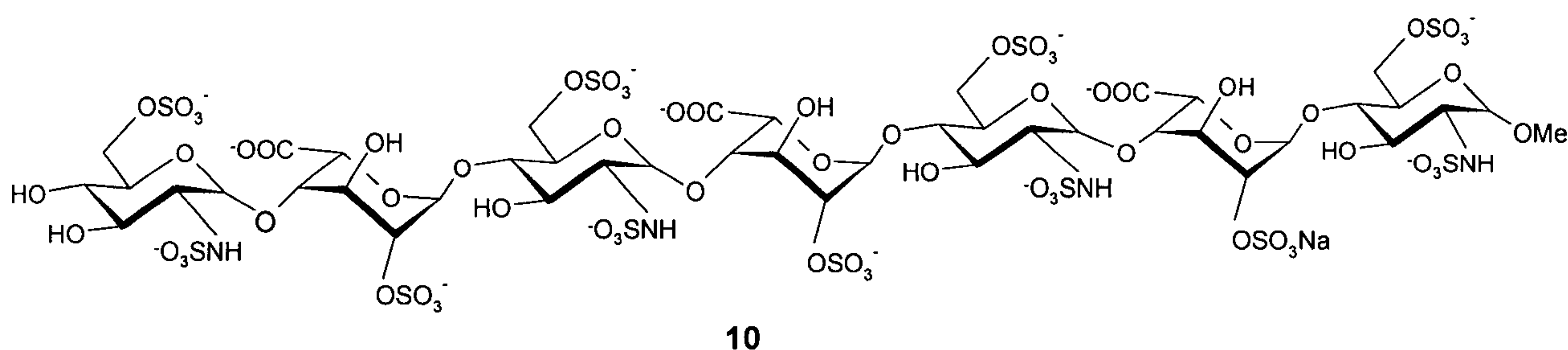
dans laquelle R_{10} représente un groupe -O-alkyle,

à la condition que : R_9 représente un groupe hydroxyle ou un groupe -O-alkyle lorsque R_2 représente un monosaccharide de formule (II) telle que définie ci-dessus ; R_7 représente un disaccharide de formule (VI) telle que définie ci-dessus lorsque R_2 représente un groupe -O-alkyle ; et R_1 , R_4 , R_6 et R_8 ne représentent pas simultanément des groupes hydroxyles ;

sous forme acide ou sous la forme de l'un quelconque de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

17. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

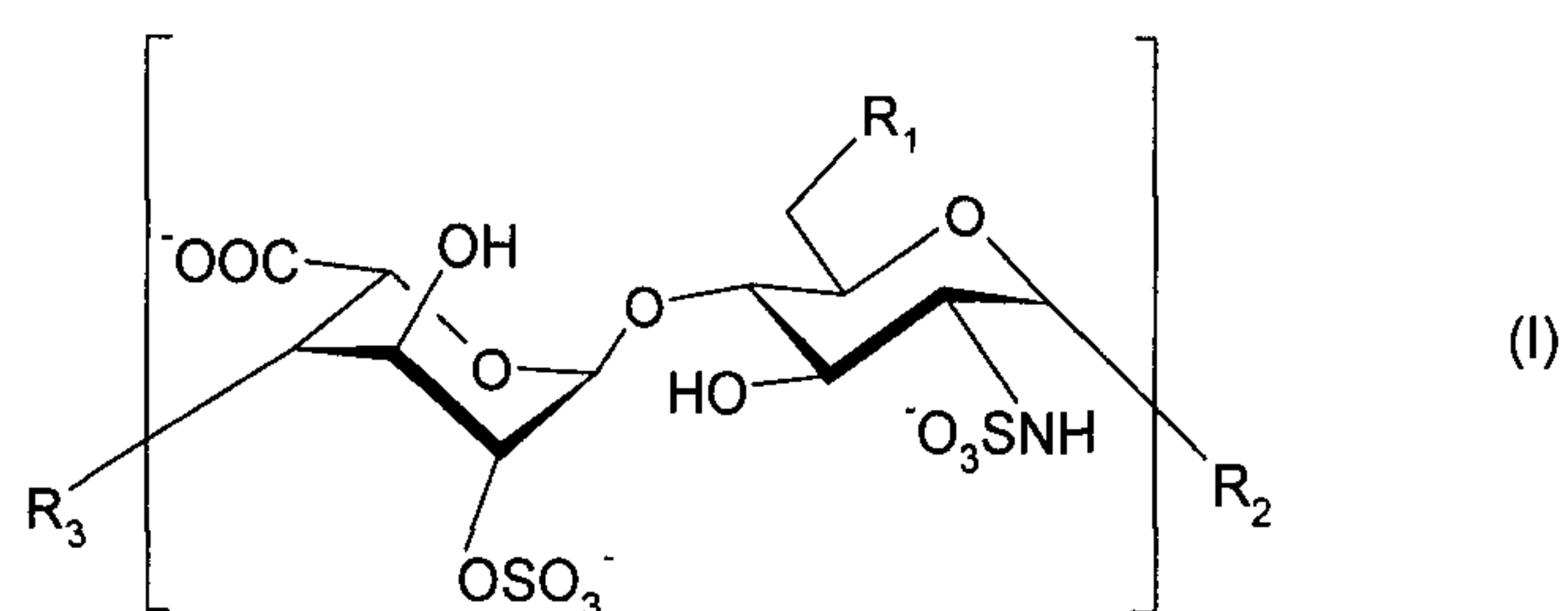
18. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend le composé **10** :



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

19. Composé de formule (I) :

103

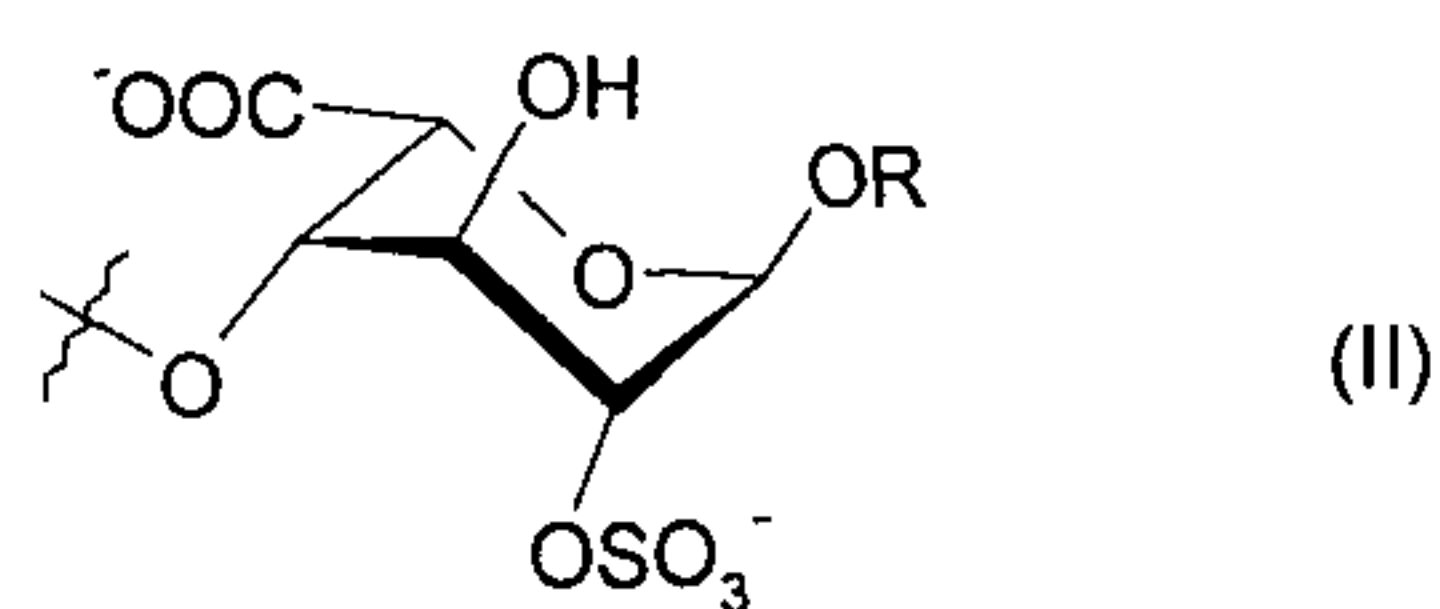


dans laquelle :

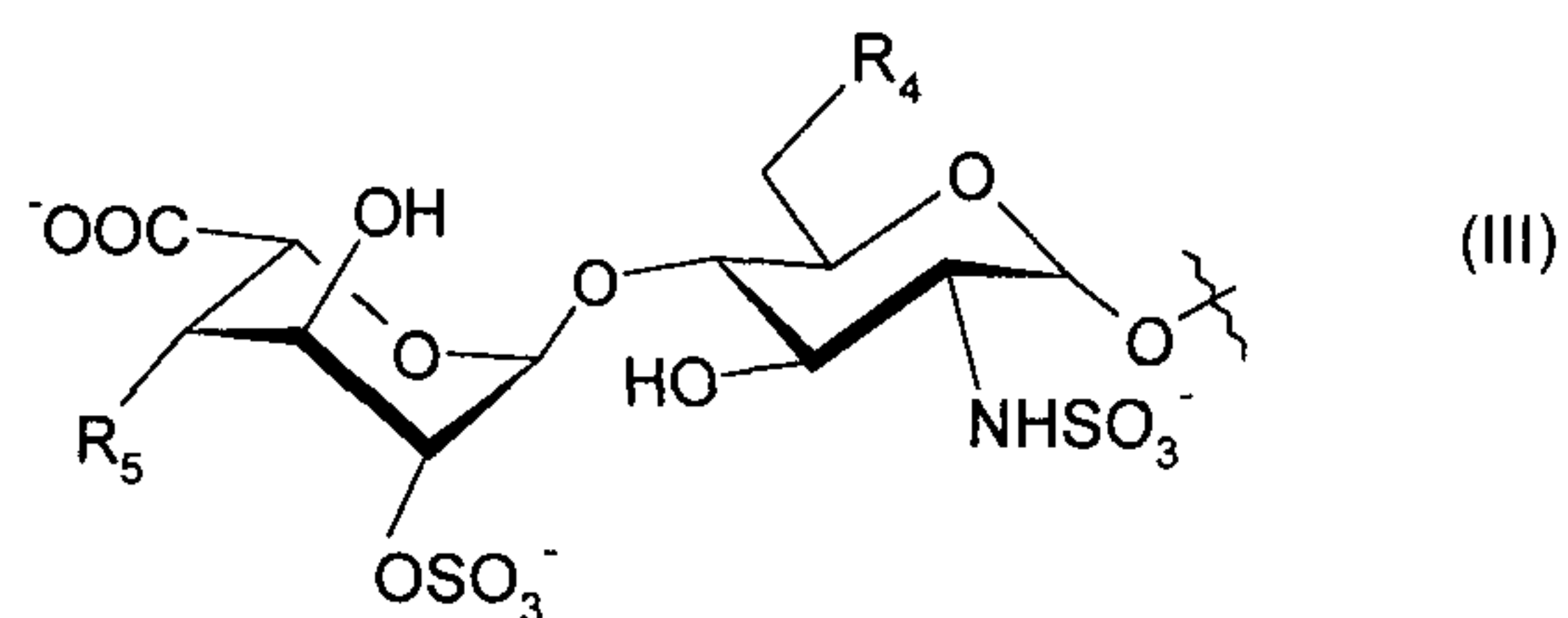
- R_1 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou groupe hydroxyle,

- R_2 représente soit un groupe $-\text{O-alkyle}$, soit un monosaccharide de formule (II), où

R représente un groupe alkyle :



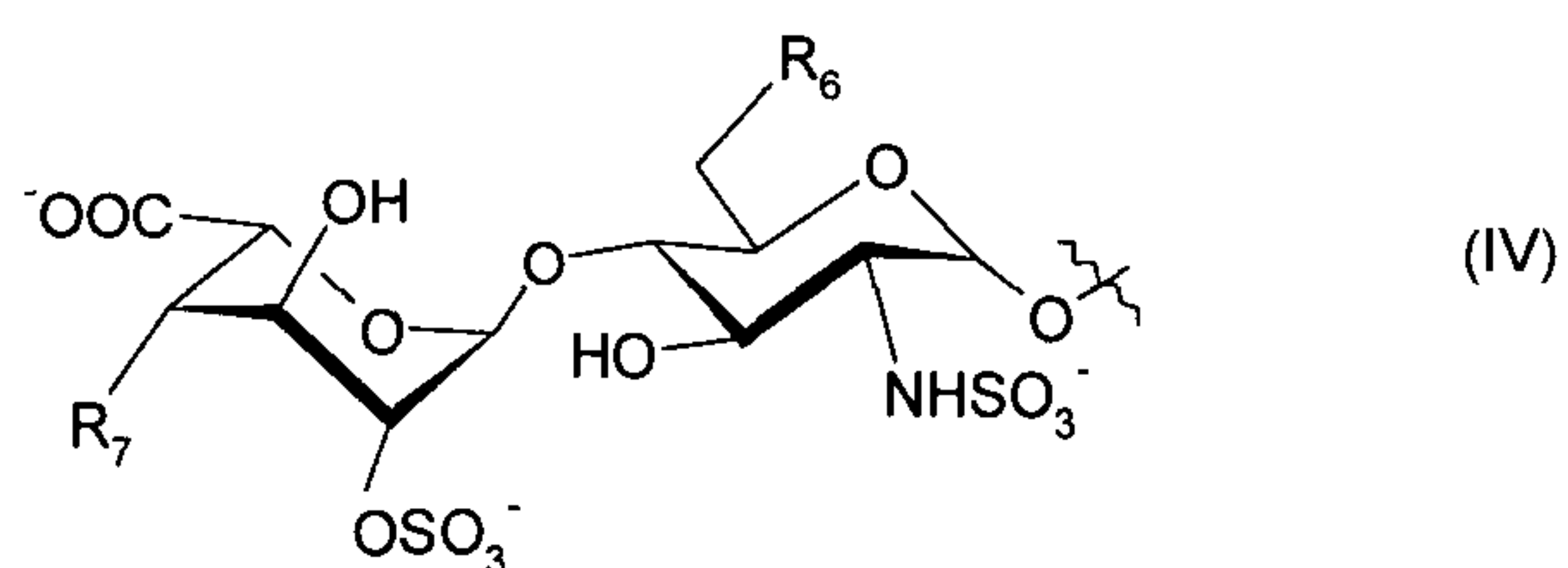
- R_3 représente un disaccharide de formule (III) :



dans laquelle :

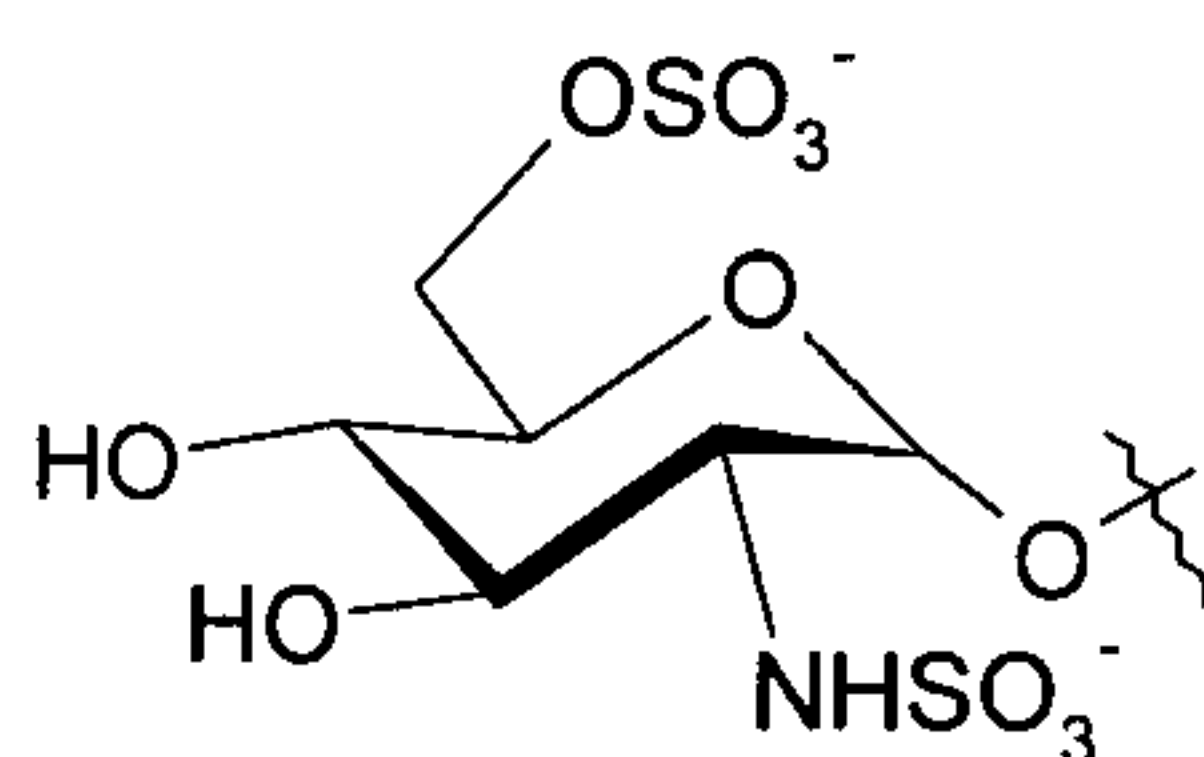
- R_4 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou un groupe hydroxyle,

- R_5 représente un disaccharide de formule (IV) :

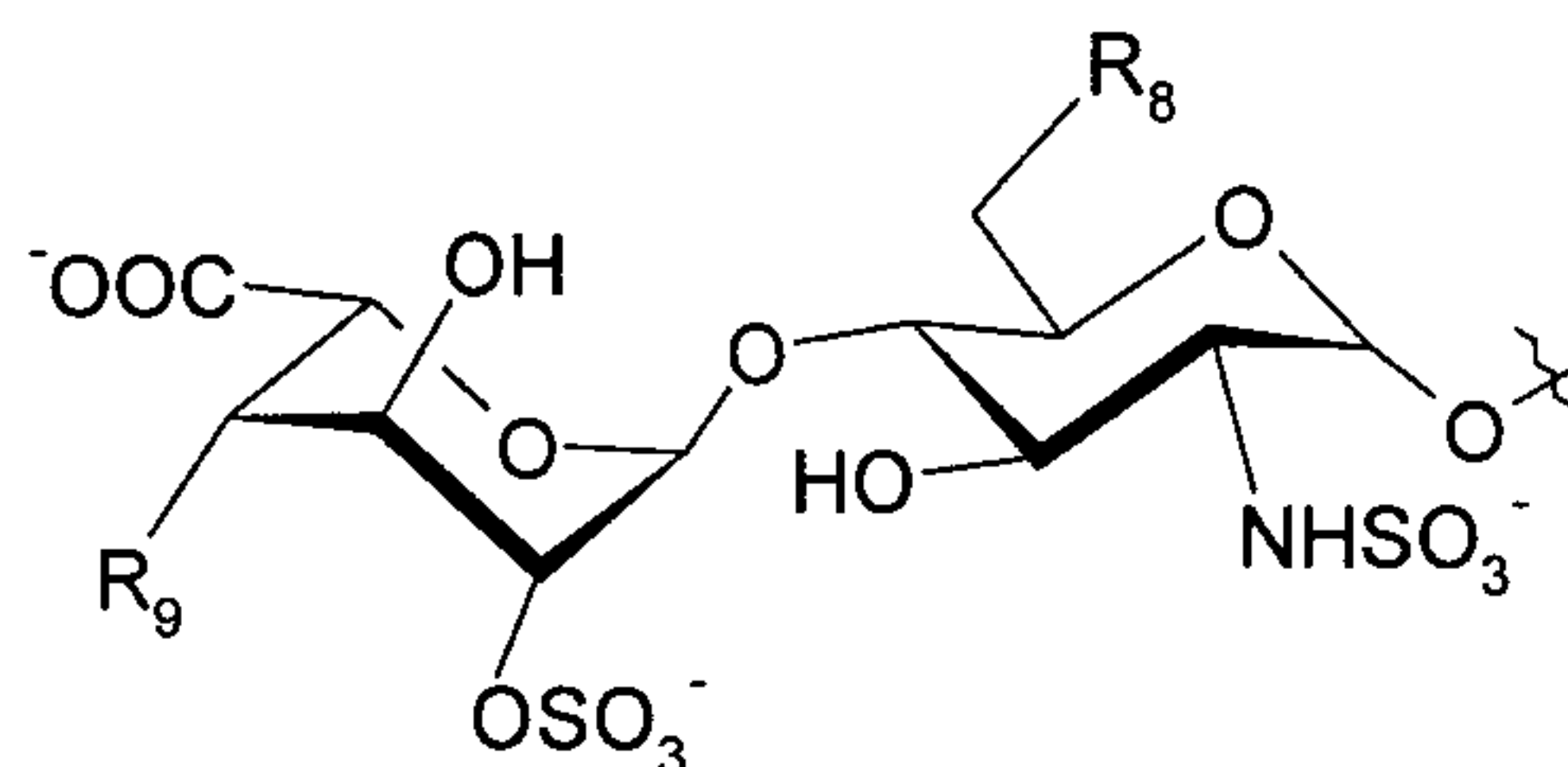


dans laquelle :

- R_6 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou un groupe hydroxyle,
- R_7 représente soit un groupe hydroxyle, soit un disaccharide de formule (VI), soit un monosaccharide de formule (V) :



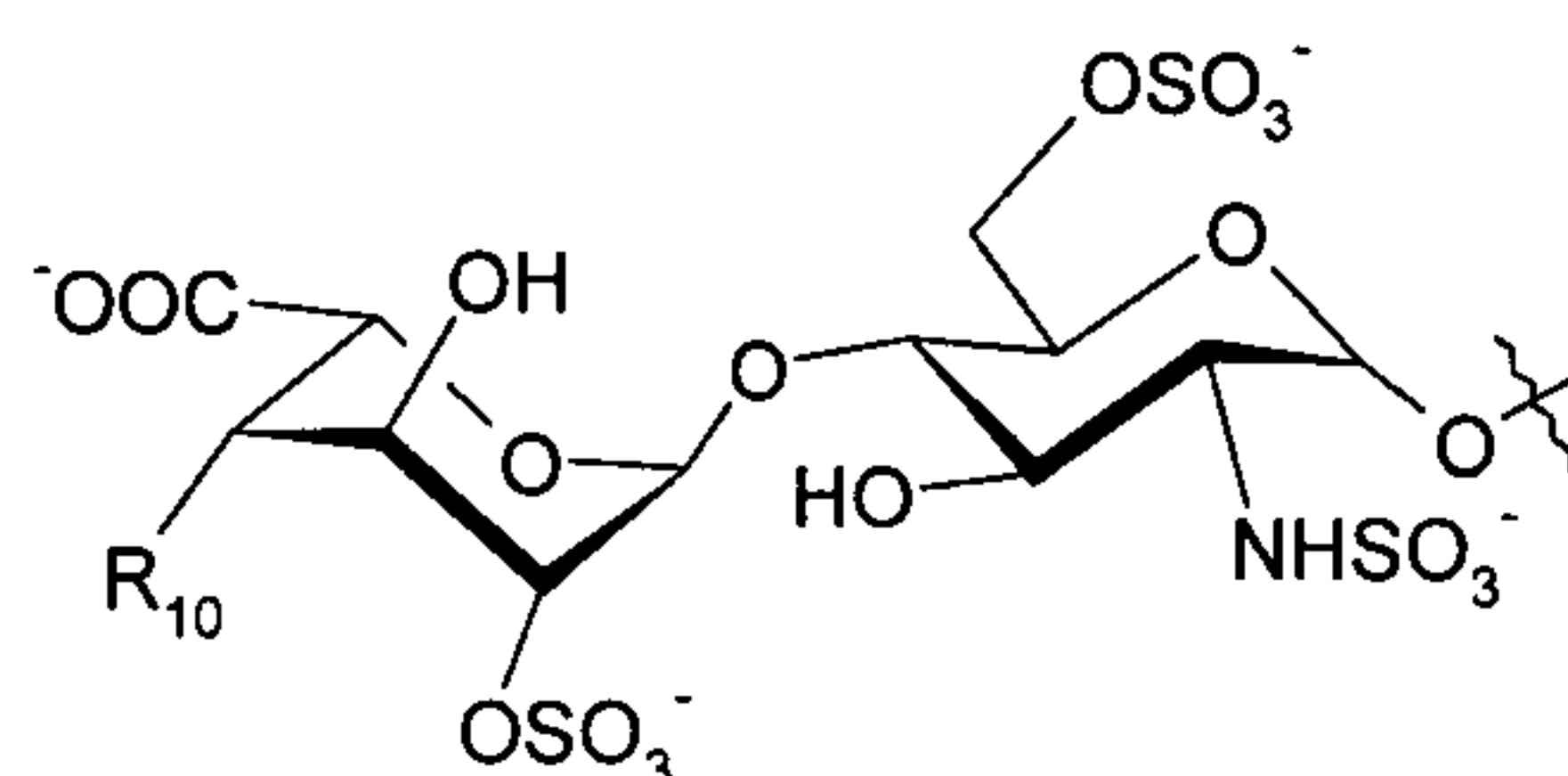
(V)



(VI)

dans laquelle :

- R_8 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou un groupe hydroxyle,
- R_9 représente soit un groupe hydroxyle, soit un groupe $-\text{O-alkyle}$, soit un disaccharide de formule (VII) :



(VII)

dans laquelle R_{10} représente un groupe $-\text{O-alkyle}$,

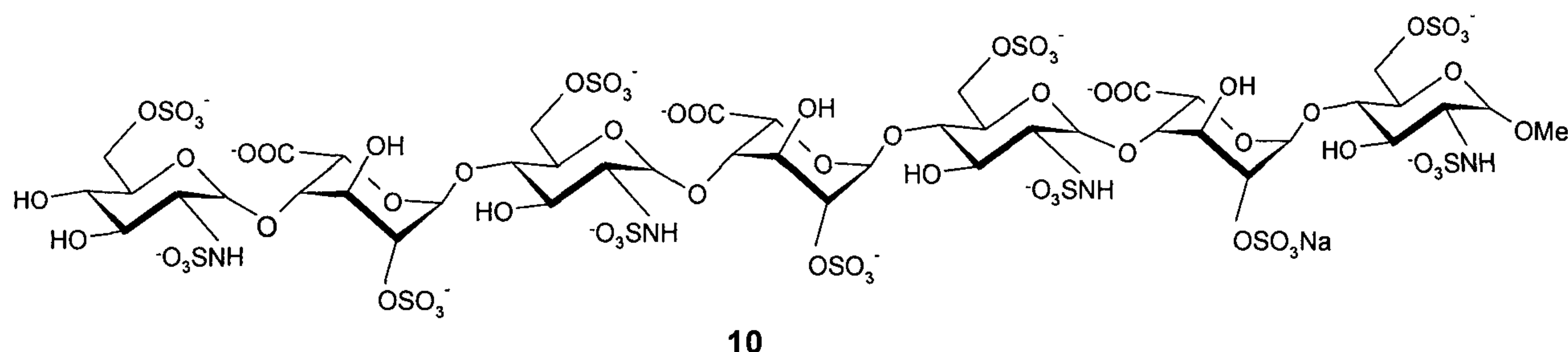
à la condition que : R_9 représente un groupe hydroxyle ou un groupe $-\text{O-alkyle}$ lorsque R_2 représente un monosaccharide de formule (II) telle que définie ci-dessus ; R_7 représente un disaccharide de formule (VI) telle que définie ci-dessus lorsque R_2 représente un groupe $-\text{O-alkyle}$; et R_1 , R_4 , R_6 et R_8 ne représentent pas simultanément des groupes hydroxyles ;

sous forme acide ou sous la forme de l'un quelconque de leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

pour son utilisation dans le traitement des pathologies nécessitant une activation des récepteurs des FGFs.

20. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier, pour son utilisation dans le traitement des pathologies nécessitant une activation des récepteurs des FGFs.

21. Composé **10**, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier :



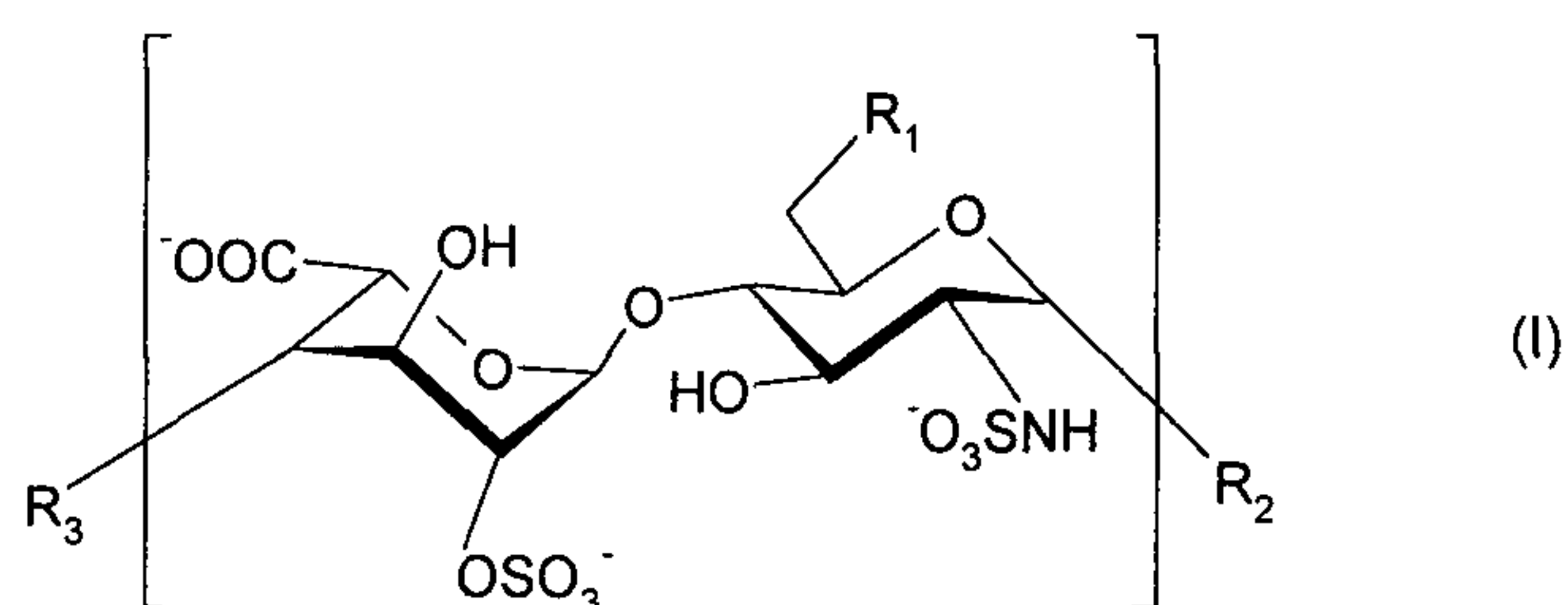
pour son utilisation dans le traitement des pathologies nécessitant une activation des récepteurs des FGFs.

22. Composé selon l'une quelconque des revendications 19 à 21, pour son utilisation dans le traitement des pathologies nécessitant une activation de l'angiogenèse et une revascularisation post-ischémique.

23. Composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 12, pour son utilisation dans le traitement de l'ischémie choisie parmi l'ischémie cardiaque et l'ischémie artérielle des membres inférieurs, le traitement des maladies associées à un rétrécissement ou à une obstruction des artères ou des artérites, le traitement des angines de poitrine, le traitement de la thromboangéite oblitérante, le traitement de l'athérosclérose, le traitement de l'inhibition de la resténose après angioplastie ou endoartérectomie, le traitement de la cicatrisation, le traitement pour la régénération musculaire, le traitement pour la survie des myoblastes, le traitement de la neuropathie périphérique, le traitement des dommages nerveux post-opératoires, le traitement de déficiences nerveuses choisies parmi la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la maladie du prion et la dégénérescence neuronale chez l'alcoolique, le traitement de démences, le traitement pour l'amélioration de la survie du greffon de pancréas bioartificiel chez le patient diabétique, le traitement de l'amélioration de la revascularisation des greffons et de la survie des

greffes, le traitement de la dégénérescence rétinienne, le traitement de la rétinite pigmentaire, le traitement de l'ostéoarthrite, le traitement de la pré-éclampsie ou le traitement des lésions vasculaires et du syndrome de détresse respiratoire aiguë, le traitement pour la réparation des cartilages, le traitement pour la réparation et la protection osseuse, le traitement pour la réparation et la protection des follicules pileux et pour la protection et la régulation de la croissance capillaire.

24. Composé de formule (I) :

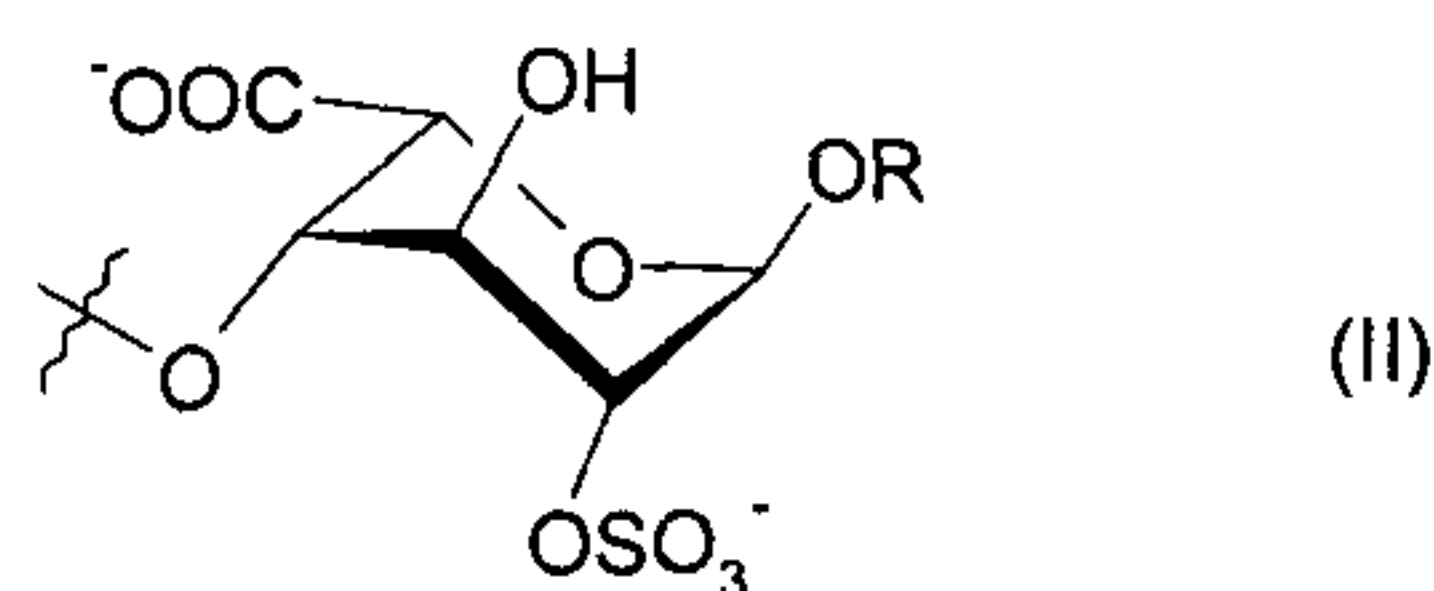


dans laquelle :

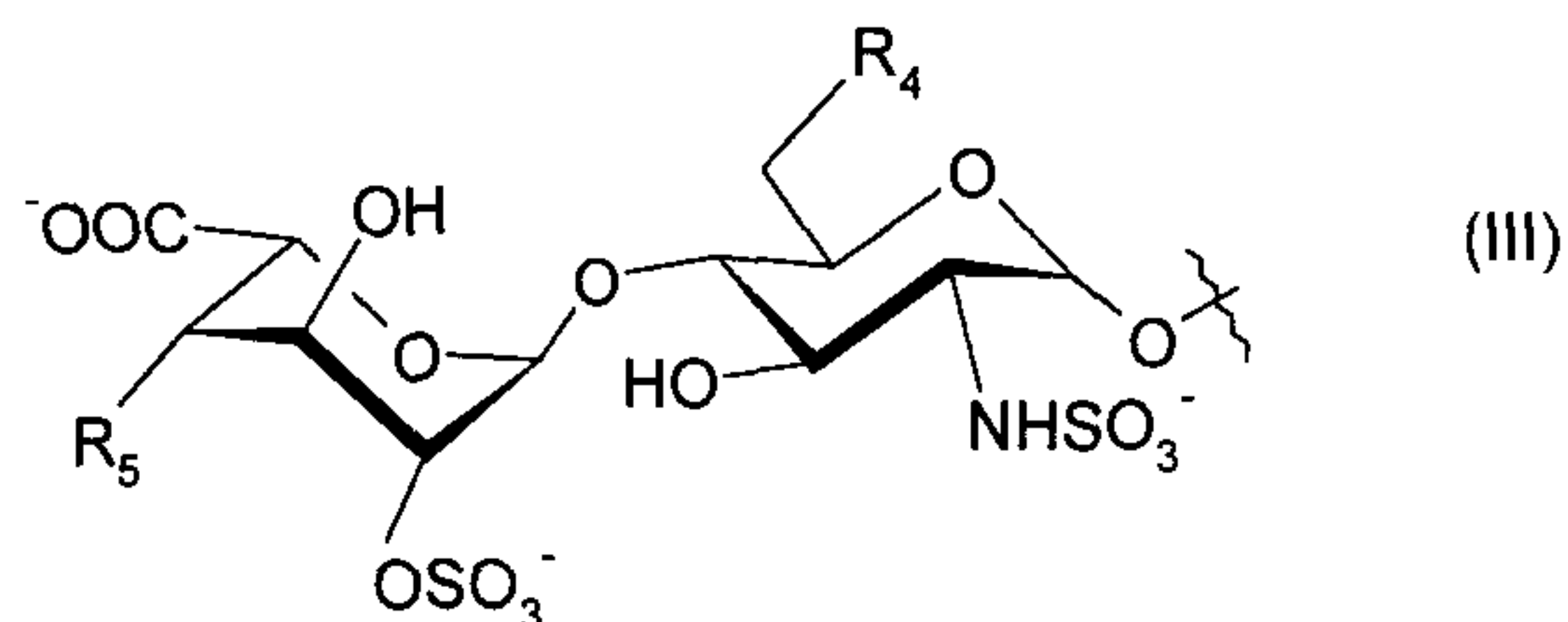
- R_1 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou groupe hydroxyle,

- R_2 représente soit un groupe $-\text{O-alkyle}$, soit un monosaccharide de formule (II), où

R représente un groupe alkyle :

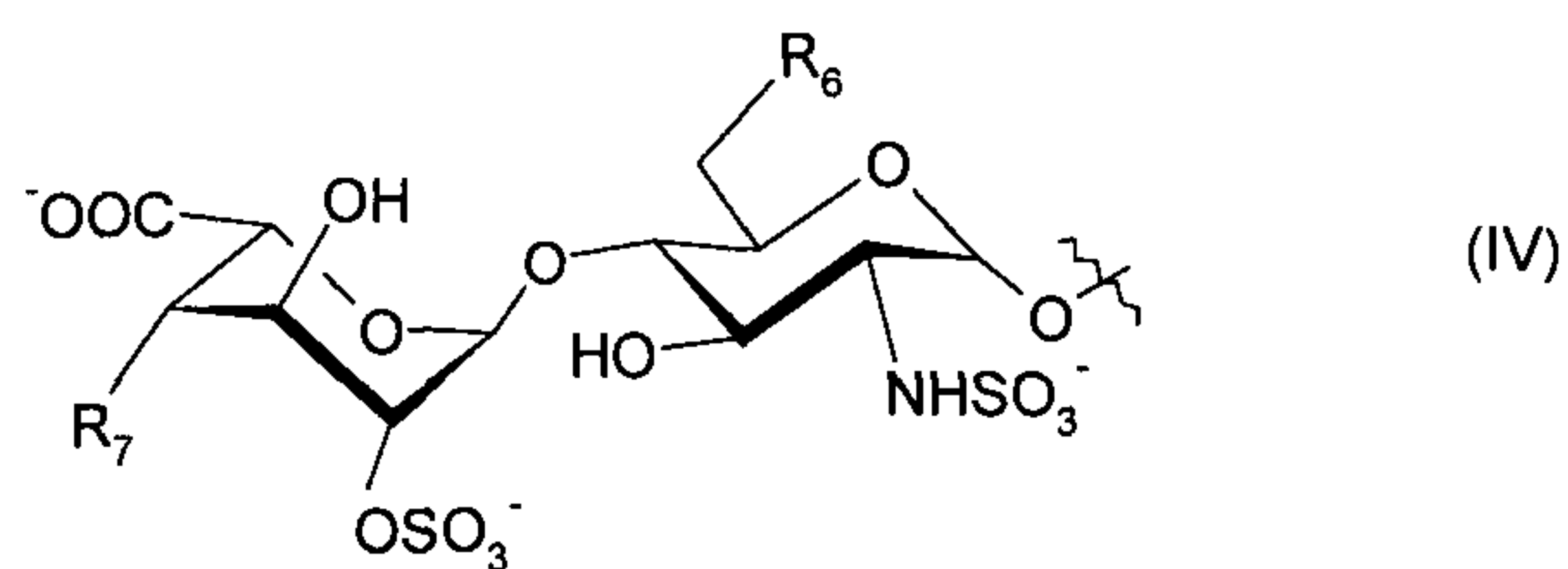


- R_3 représente un disaccharide de formule (III) :



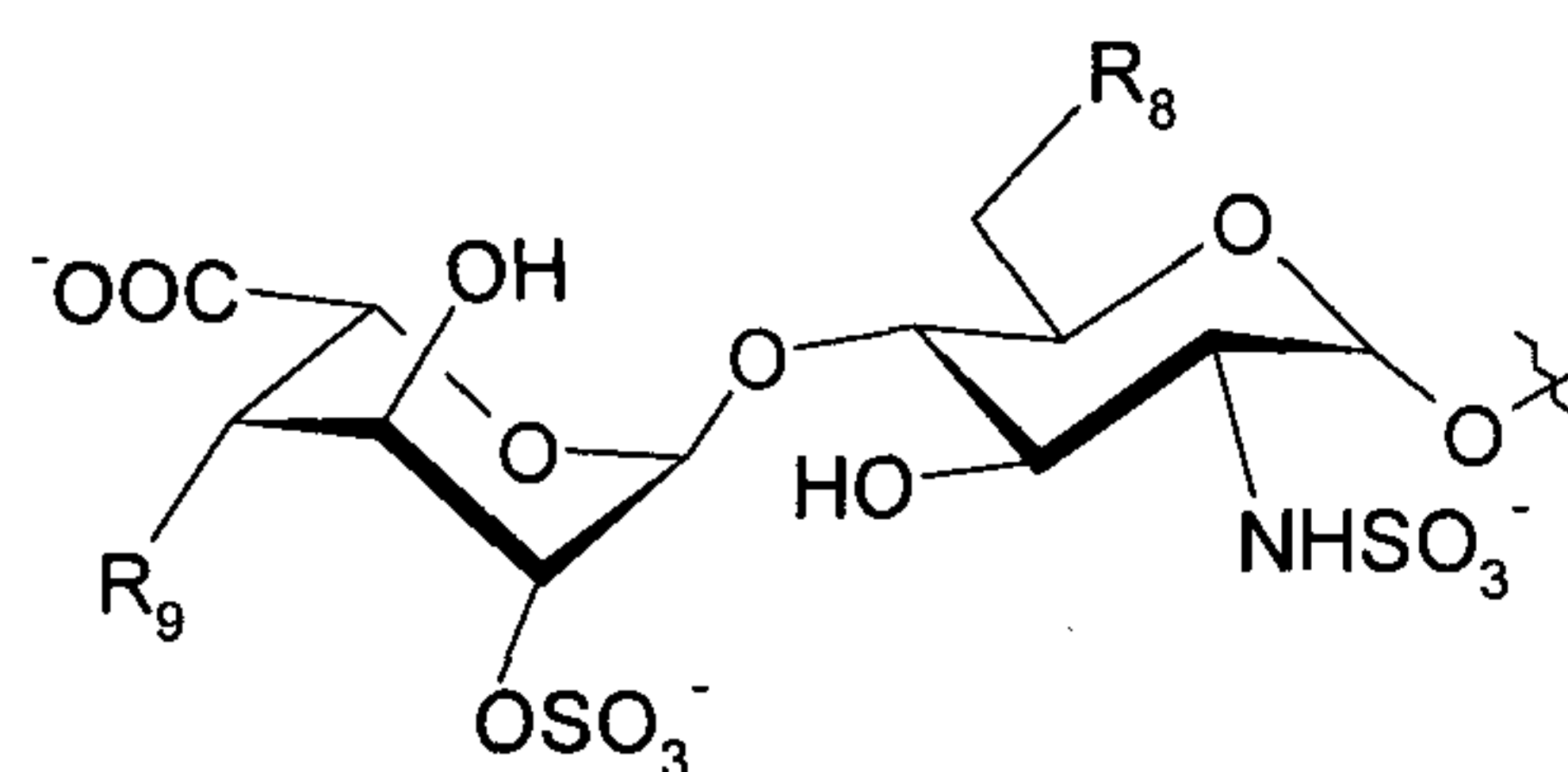
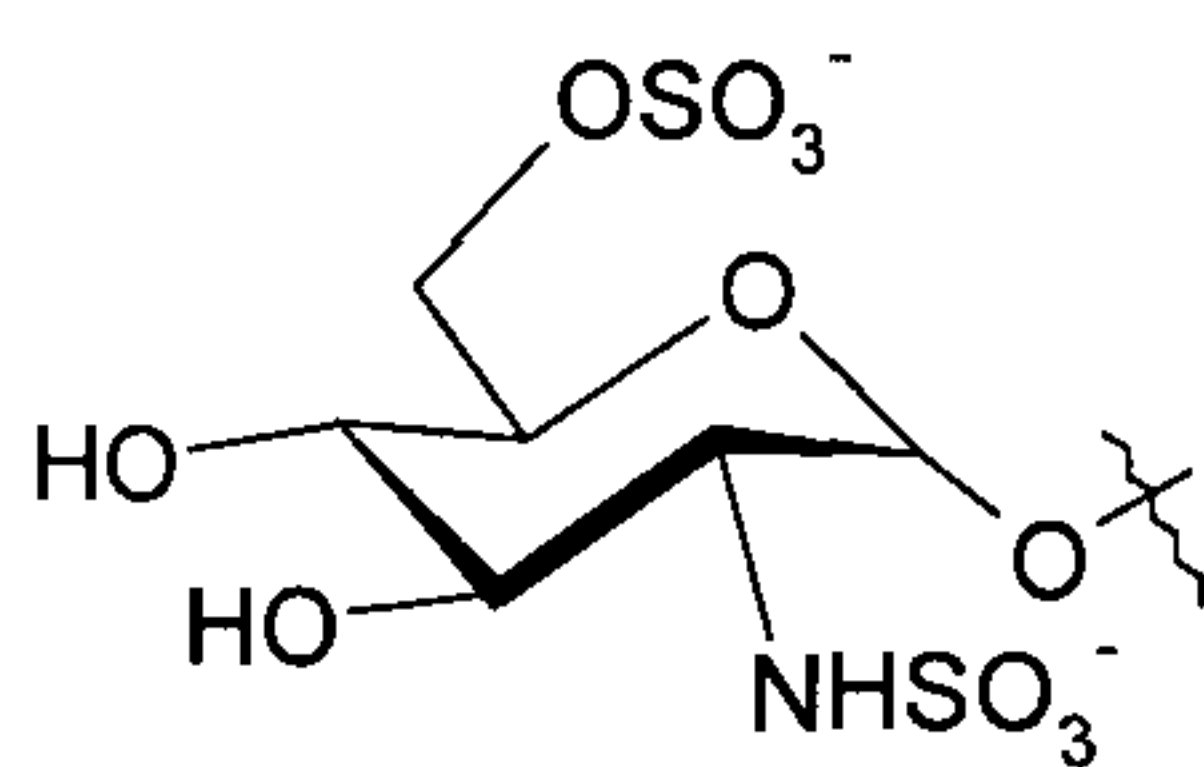
dans laquelle :

- R_4 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou un groupe hydroxyle,
- R_5 représente un disaccharide de formule (IV) :



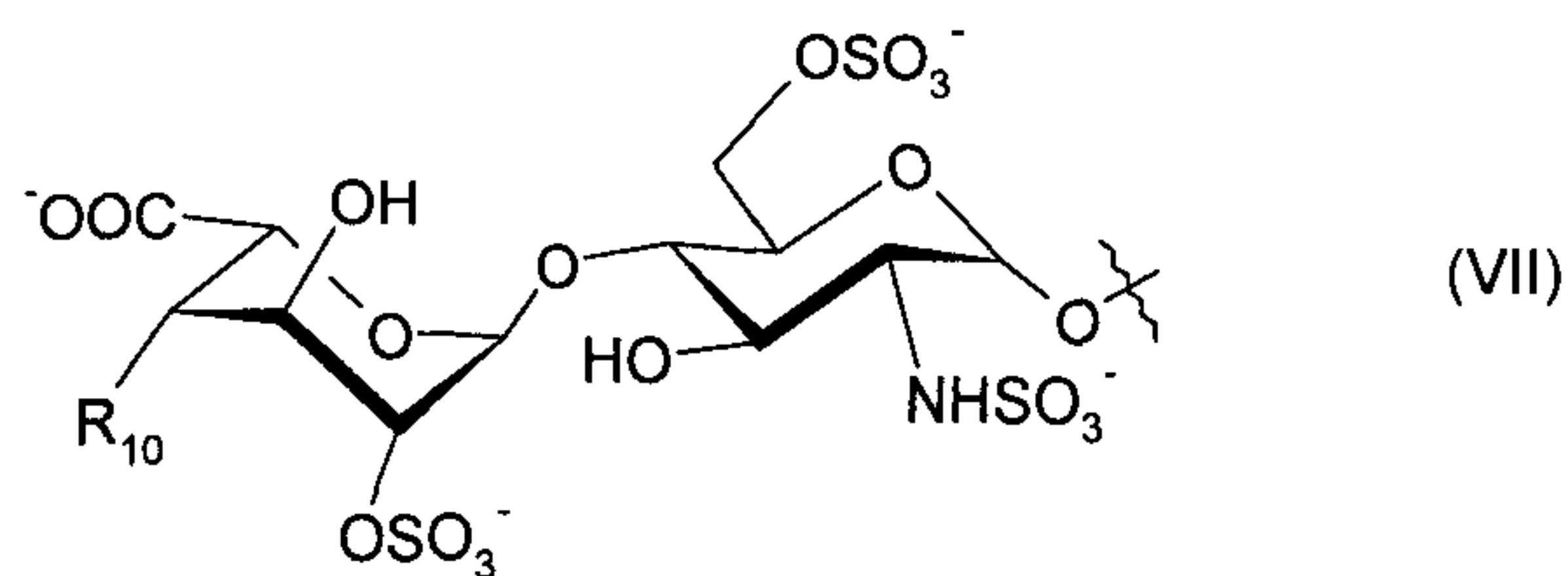
dans laquelle :

- R_6 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou un groupe hydroxyle,
- R_7 représente soit un groupe hydroxyle, soit un disaccharide de formule (VI), soit un monosaccharide de formule (V) :



dans laquelle :

- R_8 représente un groupe $-\text{OSO}_3^-$ ou un groupe hydroxyle,
- R_9 représente soit un groupe hydroxyle, soit un groupe $-\text{O-alkyle}$, soit un disaccharide de formule (VII) :



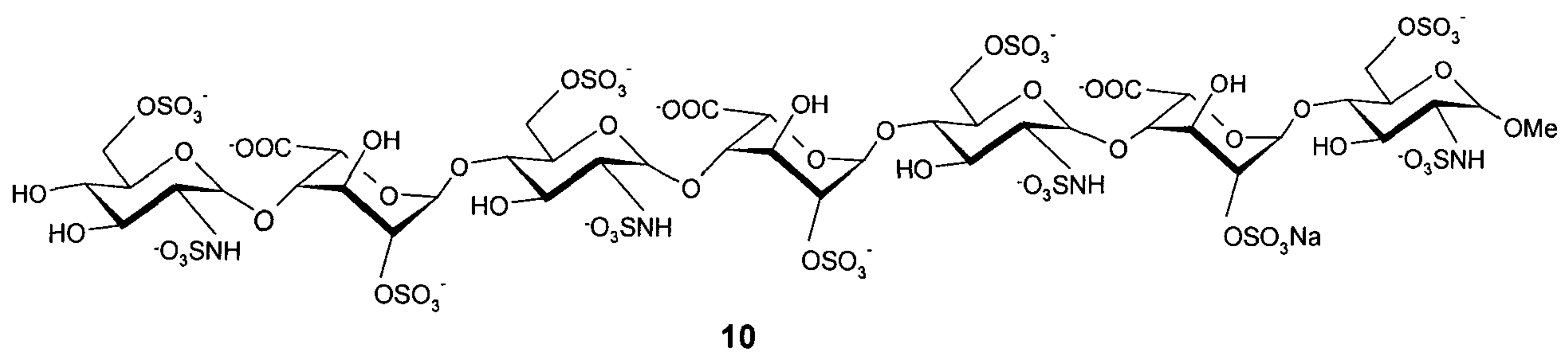
dans laquelle R_{10} représente un groupe $-\text{O-alkyle}$,

à la condition que : R_9 représente un groupe hydroxyle ou un groupe -O-alkyle lorsque R_2 représente un monosaccharide de formule (II) telle que définie ci-dessus ; R_7 représente un disaccharide de formule (VI) telle que définie ci-dessus lorsque R_2 représente un groupe -O-alkyle ; et R_1 , R_4 , R_6 et R_8 ne représentent pas simultanément des groupes hydroxyles ;

sous forme acide ou sous la forme de l'un quelconque de leurs sels pharmaceutiquement acceptables ;

pour son utilisation dans le traitement de l'ischémie choisie parmi l'ischémie cardiaque et l'ischémie artérielle des membres inférieurs, le traitement des maladies associées à un rétrécissement ou à une obstruction des artères ou des artérites, le traitement des angines de poitrine, le traitement de la thromboangéite oblitérante, le traitement de l'athérosclérose, le traitement de l'inhibition de la resténose après angioplastie ou endoartérectomie, le traitement de la cicatrisation, le traitement pour la régénération musculaire, le traitement pour la survie des myoblastes, le traitement de la neuropathie périphérique, le traitement des dommages nerveux post-opératoires, le traitement de déficiences nerveuses choisies parmi la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la maladie du prion et la dégénérescence neuronale chez l'alcoolique, le traitement de démences, le traitement pour l'amélioration de la survie du greffon de pancréas bioartificiel chez le patient diabétique, le traitement de l'amélioration de la revascularisation des greffons et de la survie des greffes, le traitement de la dégénérescence rétinienne, le traitement de la rétinite pigmentaire, le traitement de l'ostéoarthrite, le traitement de la pré-éclampsie ou le traitement des lésions vasculaires et du syndrome de détresse respiratoire aiguë, le traitement pour la réparation des cartilages, le traitement pour la réparation et la protection osseuse, le traitement pour la réparation et la protection des follicules pileux et pour la protection et la régulation de la croissance capillaire.

25. Composé de formule 10



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier, pour son utilisation dans le traitement de l'ischémie choisie parmi l'ischémie cardiaque et l'ischémie artérielle des membres inférieurs, le traitement des maladies associées à un rétrécissement ou à une obstruction des artères ou des artérites, le traitement des angines de poitrine, le traitement de la thromboangéite oblitérante, le traitement de l'athérosclérose, le traitement de l'inhibition de la resténose après angioplastie ou endoartérectomie, le traitement de la cicatrisation, le traitement pour la régénération musculaire, le traitement pour la survie des myoblastes, le traitement de la neuropathie périphérique, le traitement des dommages nerveux post-opératoires, le traitement de déficiences nerveuses choisies parmi la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la maladie du prion et la dégénérescence neuronale chez l'alcoolique, le traitement de démences, le traitement pour l'amélioration de la survie du greffon de pancréas bioartificiel chez le patient diabétique, le traitement de l'amélioration de la la revascularisation des greffons et de la survie des greffes, le traitement de la dégénérescence rétinienne, le traitement de la rétinite pigmentaire, le traitement de l'ostéoarthrite, le traitement de la pré-éclampsie ou le traitement des lésions vasculaires et du syndrome de détresse respiratoire aiguë, le traitement pour la réparation des cartilages, le traitement pour la réparation et la protection osseuse, le traitement pour la réparation et la protection des follicules pileux et pour la protection et la régulation de la croissance capillaire.

26. Composé de formule 20A, dans laquelle Pg, Pg' et Pg'', identiques ou différents les uns des autres, représentent des groupes protecteurs et respectivement des groupes benzyle, allyle et acétyle :

110

