

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0616086-7 A2**

(22) Data de Depósito: 31/08/2006
(43) Data da Publicação: 07/06/2011
(RPI 2109)



(51) *Int.Cl.:*
C08B 37/08 2006.01
C08B 31/04 2006.01
C07D 295/15 2006.01

(54) Título: **POLÍMEROS QUATERNÁRIOS**

(30) Prioridade Unionista: 20/09/2005 FI 20055503

(73) Titular(es): FENNOPHARMA OY

(72) Inventor(es): JOUKO SAVOLAINEN, JUKKA HOLAPPA,
RUSTAM SAFIN, TAPIO NEVALAINEN, TOMI JÄRVINEN

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT FI2006050373 de 31/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/034032 de 29/03/2007

(57) Resumo: POLÍMEROS QUATERNÁRIOS. A presente invenção refere-se a polímeros quaternizados, especialmente do tipo quitina/quitosana, e a polímeros de carboidrato carregando grupos de amônio quaternizado, especialmente grupos piperazínio. Tais polímeros são caracterizados, i.a., por características de solubilidade aperfeiçoadas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**POLÍMEROS QUATERNÁRIOS**".

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos polímeros quaternários e métodos para adição de porções de amônio quaternário a oligômeros ou polímeros, tal como qualquer polímero natural, semi-sintético ou sintético, de preferência à quitosana e quitina, através de espaçadores covalentemente ligados diferentes. Os ditos derivados de polímero de amônio quaternário têm solubilidade aquosa, utilidade e atividade aumentadas em muitas aplicações industriais, por exemplo, em aplicações farmacêuticas, em cosméticos, ciência do alimento, purificação de água, indústria de polpa e papel e na indústria têxtil. Uma ou mais porções quaternárias podem ser inseridas em uma unidade de monômero do polímero. A presente invenção também tem como objetivo ácidos piperazínio mono- e diquaternários úteis na preparação dos ditos polímeros, bem como métodos de sua preparação.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A quitosana (poli-1,4- β -D-glicosamina) é um polissacarídeo não-tóxico (*Journal of Biomedical Material Research* 59, 2002, 585) e biodegradável (*Biomaterials* 20, 1999, 175) que é derivado de quitina através de desacetilação em condições básicas. O termo quitosana é usado para descrever uma ampla variedade de heteropolímeros de glicosamina e N-acetilglicosamina com graus variáveis de desacetilação e pesos moleculares. A quitosana tem muitas aplicações potenciais em vários campos, por exemplo, em Farmácia e Medicina (*Drug Development and Industrial Pharmacy* 24, 1998, 979; *Pharmaceutical Research* 15, 1998, 1326; *S.T.P. Pharma Science* 10, 2000, 5) ciência de alimento (*International Dairy Journal* 14, 2004, 273; *Agro Food Industry Hi-Tech* 14, 2003, 39), purificação de água (*Water Research* 34, 2000, 1503), indústria de polpa e papel (*Journal of Applied Polymer Science* 91, 2004, 2642) e na indústria têxtil (*Journal of Macromolecular Science Polymer Reviews* C43, 2003, 223).

O principal obstáculo para o uso de quitosana em aplicações diferentes são as propriedades de solubilidade pobre, especialmente

solubilidade aquosa pobre. A solubilidade pobre da quitina e da quitosana é devido à ligação hidrogênio intra- e intermolecular forte levando a estruturas altamente cristalizadas. A quitosana dissolve apenas em soluções aquosas ácidas devido à protonação dos grupos amino no polímero. A quitosana se

5 torna solúvel em água quando o grau de desacetilação é aproximadamente 50% devido à conformação desfavorável para formar ligações hidrogênio intermoleculares (*Biomacromolecules* 1, 2000, 609). Vários derivados de quitina e quitosana foram desenvolvidos e sintetizados, principalmente para melhorar as propriedades de solubilidade da quitosana (*Progress in Polymer*

10 *Science* 26, 2001, 1921; *Progress in Polymer Science* 29, 2004, 887). Derivados de quitosana solúveis em água aniônicos são derivados de ácido carboxila (*International Journal of Biological Macromolecules* 14, 1992, 122; *European Polymer Journal* 39, 2003, 1629), fosfatos (*Carbohydrate Polymers* 44, 2002, 1) e sulfatos (*Carbohydrate Research* 302, 19997, 7).

15 Outros derivados de quitosana solúveis em água são derivados de poli(etileno glicol) (*Carbohydrate Polymers* 36, 1998, 49).

Derivados de quitosana solúveis em água importantes são derivados com uma porção de amônio quaternário. Esses derivados têm duas grandes vantagens sobre a quitosana de origem: (1) eles são solúveis

20 em água em uma faixa de pH ampla incluindo condições neutras e básicas e (2) eles têm uma carga positiva permanente na estrutura principal de polímero. A natureza policatiónica é geralmente considerada ser responsável pelas propriedades únicas e atividade da quitosana. Derivados de quitosana quaternários podem ser preparados ou através de quaternização do grupo

25 amino já presente no polímero ou através da adição de uma porção ou porções de amônio quaternário. Síntese de (N,N,N)-trimetilquitosana tem sido amplamente estudada e relatada (*Carbohydrate Polymers* 5, 1985, 297; *International Journal of Biological Macromolecules* 8, 1986, 105; *Carbohydrate Polymers* 24, 1994, 209; *Carbohydrate Polymers* 36, 1998,

30 157; *Drug Development and Industrial Pharmacy* 27, 2001, 373). As propriedades farmacêuticas de (N,N,N)-trimetilquitosana têm sido amplamente estudadas (por exemplo, *European Journal of Pharmaceutics*

and *Biopharmaceutics* 58, 2004, 225; *Biomaterials* 23, 2002, 153; *Carbohydrate Research* 333, 2001, 1). No entanto, estruturas derivadas de quitosana uniformes bem definidas não podem ser obtidas através de metilação direta se os grupos hidroxila não forem protegidos. Grupos

5 hidroxila no polímero, isto é, a hidroxila primária na posição 6 e a hidroxila secundária na posição 3, são também metilados. Altos graus de quaternização não podem ser obtidos sem a O-metilação total do polissacarídeo (*Carbohydrate Polymers* 36, 1998, 157).

O grupo amino em quitosana foi também quaternizado primeiro

10 redutivamente alquilando-o com aldeídos para formar iminas, seguido por redução para se obter derivados de N-alkila. Esses derivados de alkila foram quaternizados mais com iodetos de alkila (*Polymer Bulletin* 38, 1997, 387; *Carbohydrate Research* 333, 2001, 1; *European Polymer Journal* 40, 2004, 1355). Uragami e outros ligaram com cruzamento (N,N,N)-

15 trimetilquitosana com vários agentes de liberação com cruzamento, por exemplo, com tetraetoxissilano (*Biomacromolecules* 5, 2004, 1567) e com dietileno glicoldiglicidiléter (*Macromolecular Chemistry and Physics* 203, 2002, 1162). Murata e outros quaternizaram alguns dos grupos amino em derivado de galactose de quitosana (*Carbohydrate Polymers* 29, 1996, 69;

20 *Carbohydrate Polymers* 32, 1997, 105). Ucheqbu e outros prepararam uma palmitoil quitosana de amônio quaternário para se obter um polissabão para aplicação de fármaco (*International Journal of Pharmaceutics* 224, 185-199). No entanto, todos esses compartilham o problema com (N,N,N)-trimetilquitosana, isto é, estruturas uniformes não podem ser obtidas devido

25 à metilação dos grupos hidroxila do polímero durante o procedimento sintético.

A porção de amônio quaternário pode ser inserida em estruturas de polímero através de vários espaçadores. Cloreto de N-[(2-hidróxi-3-trimetilamônio)propil]quitosana pode ser obtido através de reação

30 de quitosana com cloreto de glicidiltrimetilamônio (*Biomaterials* 24, 2003, 5015; *Carbohydrate Research* 339, 2004, 313; *Coloration Technology* 120, 2004; 108; *Colloids and Surfaces A: Physicochemical Engineering Aspects*

242, 2004, 1; *Polymer Journal* 32, 2000; 334; *International Journal of Biological Macromolecules* 34, 2004, 121-126). Esta N-[(2-hidróxi-3-trimetilamônio)propil]quitosana tem sido estudada para aplicações diferentes tal como em cosméticos (por exemplo, US4772690; US4822598. 5 US4976952). Este derivado com comprimentos varáveis de cadeias alquila ligado a nitrogênio quaternário foi também descrito como um agente antimicrobiano (US6306835) e como um agente de diminuição do colesterol (WO9206136).

Outro exemplo de derivados de quitosana quaternários é N- 10 betaína quitosana (*Macromolecules* 37, 2004, 2784; *S.T.P Pharma Sciences* 8, 1998, 291). Lee e outros prepararam diaminoalquilquitosanas quaternizadas para se obter derivados de quitosana tendo duas porções quaternárias (*Bioscience Biotechnology and Biochemistry* 63, 1999, 833; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12, 2002, 2949). Chun-Ho e outros 15 prepararam e estudaram a atividade antibacteriana de (trietilaminoetil)quitina (*Polymers for Advanced Technologies* 8, 1997, 319). Suzuki e outros prepararam quitosana N-p-(N-metilpiridínio)metilada e quitosana N-4-[(3-trimetilamônio)propóxi]benzilada e estudaram a resistência elétrica desses materiais (*Polymer Journal* 32, 2000, 334).

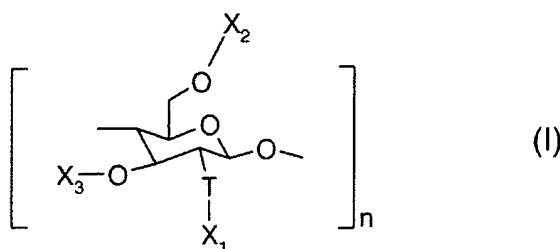
20 Outros polissacarídeos foram também modificados através da inserção de uma porção de amônio quaternário, por exemplo, celulose (*Macromolecular Materials and Engineering* 286, 2001, 267) e amido (*International Journal of Biological Macromolecules* 31, 2003, 123). Existem vários produtores comerciais desses derivados quaternários solúveis em 25 água de amido e celulose. Tsai e outros relataram alquilação de amido com cloridrato de cloreto de 4,4-dietil-1-(cloroetil)piperazínio monoquaternário e com dicloreto de 1-glicidil-1,4,4-trimetilpiperazínio diquaternário (US5349089). No entanto, quaisquer propriedades físico-químicas, por exemplo, solubilidade aquosa desses derivados de amido alquilados, foram 30 relatadas.

A requente tinha antes preparado derivados de N-metilpiperazina não-quaternários de quitosana, mas esses eram apenas

relativamente mais solúveis em água do que a quitosana de origem (*Biomacromolecules* 6, 2005, 858). Através da preparação dos derivados de piperazina quaternários pode-se obter derivados que são altamente solúveis em água em uma faixa de pH ampla. No entanto, derivados de piperazina quaternários não podem ser preparados diretamente a partir desses derivados de quitosana não-quaternários. Para se obter um átomo de nitrogênio quaternário uma pessoa precisa de condições de reação adversas geralmente com um grande excesso do agente de alquilação. É impossível obter derivados de quitosana bem definidos através da alquilação dos derivados de quitosana não-quaternários, uma vez que esta abordagem resultaria em um heteropolímero com ambas porções piperazina diquaternária e monoquaternária em monômeros. Também os grupos hidroxila em quitosana seriam alquilados. A alquilação de grupos hidroxila de quitosana mostrou diminuir a solubilidade aquosa da quitosana, por exemplo, Sieval e outros relataram que os derivados de quitosana quaternários com altos graus de O-metilação eram insolúveis em água, mesmo com alto grau de quaternização (*Carbohydrate Polymers* 36, 1998, 157). Isto também prova que derivados de quitosana quaternários, mesmo com alto grau de quaternização, não são necessariamente solúveis em água.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

De acordo com um primeiro aspecto a presente invenção refere-se a um novo grupo de polímeros representado pela fórmula geral que segue:

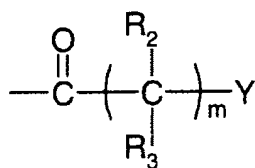


em que

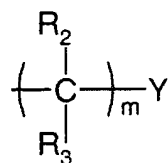
25 T é NH ou O,

X₁, X₂ e X₃ são independentemente:

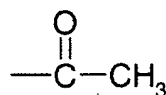
H ou



no caso de T ser NH (isto é, quitina e quitosana), X_1 , X_2 e X_3 podem ser também

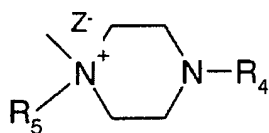
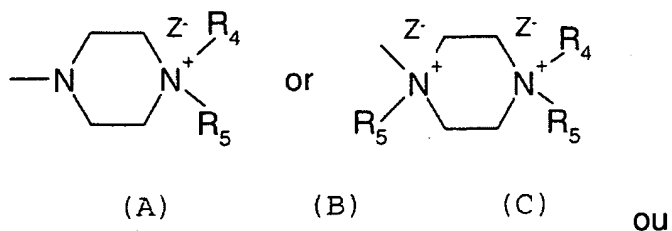


e, em adição, X_1 pode ser também:

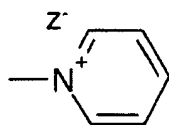


em que R_2 e R_3 são independentemente H ou uma cadeia alquila linear ou ramificada, substituída ou não-substituída, com 1 a 6 átomos de carbono e m é um inteiro de 1 a 12,

Y é uma porção de amônio quaternário selecionada de porções de piperazina tendo a fórmula

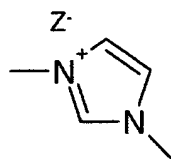


ou selecionada dos grupos



D

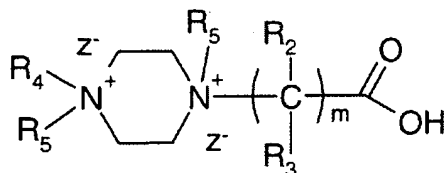
ou



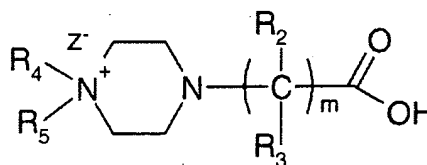
(E)

- em que R_4 e R_5 são independentemente uma cadeia alquila linear ou ramificada, substituída ou não-substituída, com 1 a 6 átomos de carbono, Z^- é um contra-íon negativamente carregado, de preferência selecionado do grupo consistindo em Cl^- , Br^- , I^- , OH^- , R_1COO^- , $R_1SO_4^-$, em que R_1 é H ou um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono ou uma porção aromática,
- 5 com o que o grau de substituição (ds) do substituinte quaternário para o total dos grupos X_1 , X_2 e X_3 é pelo menos 0,01, n é o grau de polimerização e pode ser um inteiro de a partir de 2-100000, contanto que quando T for O, Y pode ter apenas o significado de um grupo
- 10 da fórmula (A), (B), (C) ou (E) conforme definido.

A invenção refere-se também a métodos de preparação de novos polímeros quaternários, bem como ácidos piperazínio mono- e diquaternários da fórmula



VIIIa



VIIIb

- em que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , m e Z^- são conforme acima definido, bem como seus sais de base, bem como a métodos para preparações dos mesmos.
- 15

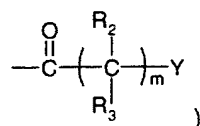
- De acordo com um aspecto adicional, a invenção refere-se a novos derivados de qualquer polímero de carboidrato, ou qualquer outro polímero natural, semi-sintético ou sintético tendo um grupo hidroxila ou amino substituído com um grupo quaternário conforme acima definido para
- 20 X_1 , X_2 ou X_3 , em que Y é um grupo piperazínio mono- ou diquaternizado da fórmula (A), (B), (C) ou (E) conforme acima definido.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

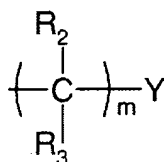
As unidades de monômero dos polímeros quaternários podem ser independentemente substituídas pelos grupos X_1 , X_2 e X_3 . Deste modo pode haver monômeros diferentes nos polímeros, isto é, um ou mais dos grupos funcionais em algumas das unidades de monômero são substituídos

5 com grupos quaternários

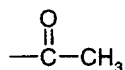
(isto é, X_1 , X_2 e/ou $X_3 =$



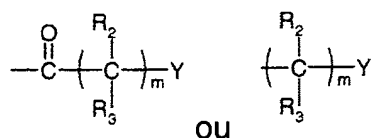
e alguns são não-substituídos (isto é, X_1 , X_2 e $X_3 = \text{H}$). No caso de T ser NH (isto é, quitina e quitosana), X_1 , X_2 e X_3 podem ser também



e, ainda, X_1 pode ser também:



Esses monômeros diferente podem ser distribuídos uniformemente dentro da estrutura do polímero ou eles podem também formar estruturas em bloco. O grau de substituição do substituinte quaternário



na estrutura do polímero pode ser de 0 a 1 independentemente para cada um dos grupos X_1 , X_2 e X_3 , no entanto, o grau geral de substituição para todos os grupos X_1 , X_2 e X_3 juntos sendo pelo menos 0,01, a fim de prover um teor do substituinte quaternário necessário no polímero. O grau máximo de substituição é 3, caso em que existem três substituintes quaternários por monômero em cada unidade de monômero do polímero. Um grau de substituição de, por exemplo, 0,01 para um substituinte significa que existe uma média de 1 dos ditos substituintes por 100 unidades de

monômero no polímero, e o grau de substituição de 1 significa que há em média um substituinte em cada unidade de monômero no polímero.

Tipicamente, o grau de substituição para o grupo quaternário vai se encontrar na faixa de 0,05 a 1. No entanto, o grau ótimo de substituição depende das aplicações em que esses derivados de polímero quaternário são usados.

- 5 Na fórmula acima, um grupo alquila no significado de R_1 a R_5 contém 1 a 6 átomos de carbono, de preferência 1 a 4 átomos de carbono e de preferência em uma cadeia reta. Um grupo alquila vantajoso é o grupo metila. Na fórmula acima, R_2 e R_3 são de preferência hidrogênio. O dito grupo alquila pode ser não-substituído ou substituído, com o que os
- 10 substituintes podem ser alcóxi inferior (1-3 átomos de carbono), hidróxi ou halogênio.

- Dentro do contexto da invenção, um grupo aromático é vantajosamente um grupo fenila, um grupo benzila ou um grupo naftila, que pode ser não-substituído ou substituído com um a três substituintes
- 15 selecionados de alquila inferior ou alcóxi inferior (1-3 átomos de carbono) ou halogênio.

- Na fórmula acima, n é o grau de polimerização, e pode ser um inteiro dando um polímero com 2-100000 unidades estruturais, isto é, o polímero pode variar de um dímero com dois monômeros a um polímero
- 20 com um peso molecular de pelo menos 10000000.

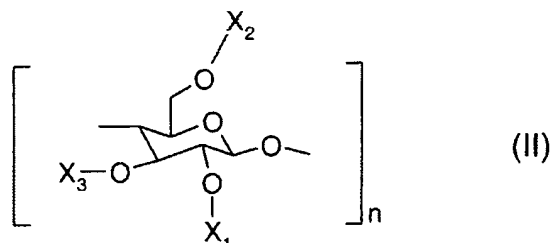
Um grupo preferido de polímeros são aqueles em que T é NH , X_1 , X_2 e X_3 conforme acima definido, em que Y é um dos grupos tendo a fórmula (A), (B) ou (C) e em que o grau de substituição do grupo quaternário é de a partir de 0,01 a 1, de preferência 0,05 a 1.

- 25 Um grupo preferido de derivados de polímero é formado por aqueles tendo a fórmula (I) acima em que T é NH , X_2 e X_3 são hidrogênio e X_1 é hidrogênio, acetila ou um grupo contendo uma porção de amônio quaternário, especialmente um dos grupos tendo as fórmulas (A) a (E), e em particular a fórmula (A), (B) ou (C). Em tal caso o grau de substituição do

grupo quaternário vai variar de a partir de 0,01 a 1, sendo de preferência 0,05 a 1.

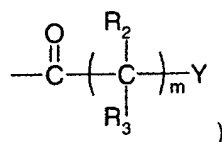
De acordo com uma modalidade preferida, quando a estrutura principal do polímero é amido, celulose, pululano ou dextrano, a fórmula geral do derivado de polímero é:

5



em que X_1 , X_2 e X_3 têm as fórmulas apresentadas acima, em que Y tem o significado de um grupo quaternário da fórmula (A), (B), (C) ou (E), e R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Z, m e n são conforme acima definido e o grau de substituição do grupo quaternário no polímero é de a partir de 0,01 a 1.

Como no caso de quitina e quitosana, pode haver unidades de monômero diferentes nos ditos polímeros de fórmula (II), isto é, em qualquer unidade de monômero um ou mais dos grupos funcionais (podem ser substituídos (isto é, X_1 , X_2 e/ou X_3 =



ou os grupos funcionais podem ser não-substituídos (isto é, X_1 , X_2 e X_3 = H). As unidades de monômero diferentes podem ser distribuídas uniformemente ou elas podem também formar estruturas em bloco dentro da estrutura do polímero. O grau de substituição dos grupos quaternários é conforme acima descrito para as estruturas de quitina e quitosana.

10

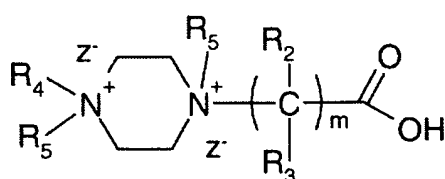
A presente invenção refere-se também a ácidos piperazínio mono- e diquaternários das fórmulas VIIIa e VIIIb dadas abaixo, bem como a métodos para sua preparação. Esse tipo de porções foi construído em, por exemplo, moléculas de pró-fármaco para aumentar a solubilidade aquosa do composto de origem (*Pharmaceutical Research* 13, 1996, 469). Os

15

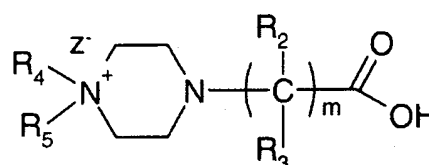
derivados de piperazínio quaternários descritos foram sintetizados primeiro

ligando a porção piperazínio secundária ou terciária a um composto alvo seguido por quaternização com haletos de alquila. Infelizmente, esta estratégia leva freqüentemente a misturas de produtos, especialmente quando a molécula de origem tem vários grupos funcionais, levando à
5 necessidade de separação trabalhosa de sais de piperazínio mono- e diquaternários e subprodutos.

Os novos ácidos de piperazínio mono- e diquaternários têm as fórmulas



VIIIa

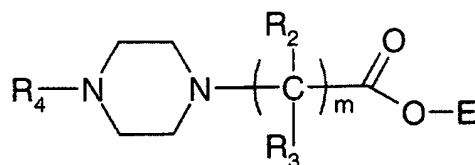


VIIIb

em que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , m e Z^- são conforme acima definido e seus sais.

10 Formas de sal de base apropriadas compreendem, por exemplo, os sais de amônio, os sais de metal alcalino e alcalino-terroso, por exemplo, sais de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio e similar, sais com bases orgânicas, por exemplo, trimetilamina, trietilamina, trietanolamina, N-metil-N,N-dietanolamina, etilenodiamina e sais com amino ácidos tal como,
15 por exemplo, arginina, lisina e similar.

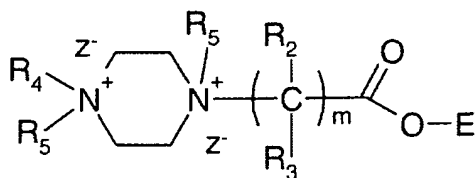
Os ditos ácidos piperazínio são preparados reagindo um composto tendo a fórmula



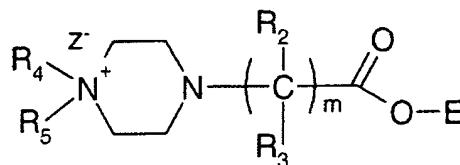
X

em que R_2 , R_3 , R_4 e m têm o significado dado acima e E é hidrogênio ou qualquer grupo de proteção geralmente usado para a porção carboxila (Green T.W., Wuts PGM: *Protection for the carboxyl group. Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edição. Páginas 369-453. John Wiley & Sons, 1999), de preferência etila, que pode ser removida, por exemplo, através de hidrólise para formar o ácido correspondente, com um composto

de quaternização correspondendo ao grupo R_5 , tal como um haleto de alquila adequado, fluorsulfonato de alquila, sulfato de dialquila, tosilato de alquila ou mesilato de alquila, para formar uma mistura dos compostos tendo as fórmulas



VIIIa'



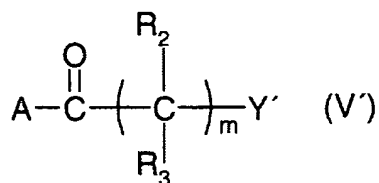
VIIIb'

em que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , m e E têm os significados dados acima, em seguida separando os compostos e, se necessário, convertendo os compostos então separados em seus ácidos correspondentes, e opcionalmente convertendo o ácido obtido em sais conforme acima definido. A separação dos dois compostos pode ser de preferência realizada através de precipitação de um dos compostos, de preferência do ácido piperazínico diquaternário (isto é, VIIIa'), através de uma escolha adequada de solvente, com o que o outro composto vai permanecer em solução.

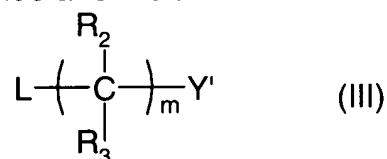
Solventes adequados para uso são, por exemplo, acetonitrila, piridina, t-butanol, 1-butanol, metil etilcetona, 2-propanol, 1-propanol, acetona, etanol, metanol, nitrobenzeno, dimetilformamida, etileno glicol, DMSO e água. A pessoa versada na técnica pode, por exemplo, com base nas constantes dielétricas dos solventes facilmente selecionar os solventes em que, por exemplo, o composto diquaternizado vai precipitar, e o composto mono-quaternizado vai permanecer em solução, de em que ele pode ser recuperado, por exemplo, através de evaporação.

A seguir, quando o termo quitosana é usado, quer dizer ambos quitina e quitosana.

Os derivados de quitina e quitosana de acordo com a invenção contendo um grupo amônio quaternário em X_1 , X_2 e/ou X_3 podem geralmente ser preparados reagindo um derivado de quitina ou quitosana tendo um grupo amino ou hidroxila livre, com o que os grupos reativos restantes são opcionalmente protegidos, com um composto tendo a fórmula V'



em que A é um grupo de ativação, Y' é um grupo de saída adequado ou é um grupo amônio quaternário Y, R₂, R₃, m e Y são conforme acima definido ou com um composto tendo a fórmula III



em que L é um grupo de saída e Y' é ou um grupo amônio quaternário Y ou um grupo de saída e R₂, R₃, m e Y são conforme acima definido, com o que L é um grupo de saída tão bom quanto; ou um melhor do que ou mais reativo, conforme comparado com um grupo de saída Y',

- 5 e quando um composto intermediário contendo um grupo de saída Y' é obtido, o intermediário é reagido mais com uma amina terciária ou aromática correspondendo ao grupo amônio quaternário Y, para dar o polímero quaternário desejado, e remoção de quaisquer grupos de proteção.

Na fórmula III, L pode ser, por exemplo, triflato, tosilato, mesilato, brometo ou iodeto, e Y' como um grupo de saída pode ser, por exemplo, cloreto.

- De acordo com a invenção, um composto obtido em que X₁, X₂ e/ou X₃ tem o significado de hidrogênio, pode ser convertido em um composto em que o dito X₁, X₂ e/ou X₃ é/são diferente(s) de hidrogênio, através de reação do mesmo com um composto da fórmula III ou V', em que os símbolos têm o significado conforme definido, e reação de um intermediário então obtido contendo um grupo de saída Y' com uma amina terciária ou aromática correspondendo ao grupo amônio quaternário Y e remoção de qualquer grupo de proteção opcionalmente usado na reação.

20 De acordo com a invenção, para a preparação de um composto contendo um grupo X₂ e/ou X₃ que é diferente de hidrogênio e em que X₁ é diferente de um grupo contendo um grupo de quaternização, um derivado de

quitina ou quitosana, em que o grupo amino é protegido e um ou ambos dos grupos hidroxila são não-protetidos, é reagido com um composto da fórmula III ou V', em que os símbolos têm o significado conforme definido, e reação de qualquer intermediário obtido em que Y' é um grupo de saída, com uma
5 amina terciária ou aromática correspondendo ao grupo amônio quaternário Y e remoção de quaisquer grupos de proteção.

Um derivado de quitina ou quitosana de acordo com a invenção, em que X₁ é um grupo conforme acima definido contendo um grupo amônio quaternário, pode ser preparado, por exemplo, reagindo um
10 polímero de quitina ou quitosana em que os grupos hidroxila nas posições 3 e/ou 6 são opcionalmente protegidos, e tendo um grupo amino livre em uma ou mais das unidades de monômero do polímero de quitosana, com um composto da fórmula III ou V' conforme acima definido, e então em uma segunda etapa, se necessário, com uma amina terciária ou aromática
15 correspondendo ao grupo amino quaternário Y e remoção de quaisquer grupos de proteção.

De acordo com uma modalidade, polímeros em que X₁ é um grupo conforme acima definido contendo um grupo amônio quaternário e X₂ e X₃ são hidrogênio podem ser preparados reagindo um polímero de quitina
20 ou quitosana em que os grupos hidroxila nas posições 3 e/ou 6 são opcionalmente protegidos, e o grupo amino em uma ou mais das unidades de monômero do polímero carrega um grupo alquila ou alquilóxi correspondendo ao grupo X₁, em que o grupo Y é substituído por um grupo de saída adequado, com uma amina terciária ou aromática correspondendo
25 ao grupo amônio quaternário Y e remoção de quaisquer grupos de proteção.

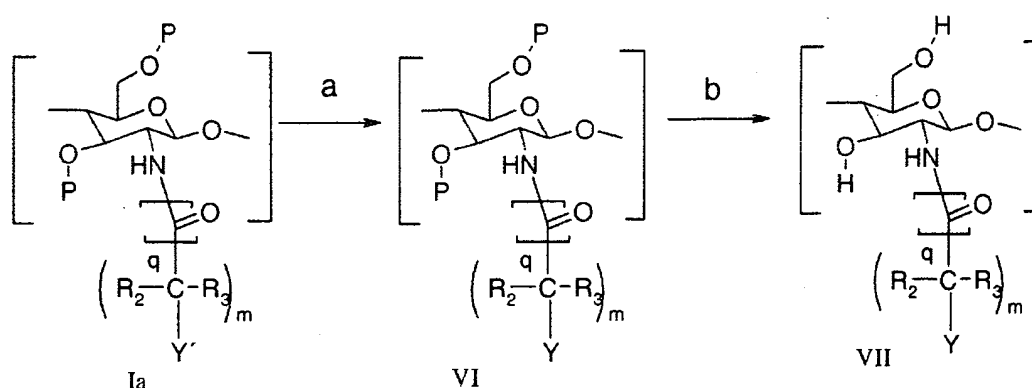
De acordo com uma segunda modalidade, para a preparação de polímeros tendo um grupo amino substituído com um grupo X₁ contendo um grupo amônio quaternário, um polímero de quitina ou quitosana tendo um grupo amino livre e em que os grupos hidroxila nas posições 3 e/ou 6
30 são opcionalmente protegidos é reagido com um composto tendo a fórmula III ou V' conforme acima definido, e quando Y' na fórmula III ou V' for um grupo de saída, reagindo o composto intermediário então obtido com uma

amina terciária ou aromática correspondendo ao grupo Y, e remoção de quaisquer grupos de proteção.

Exemplos de tais métodos são ilustrados através do método A ou do método B, que são mostrados nos Esquemas I e II, respectivamente.

- 5 O Esquema I ilustra a reação para uma unidade de monômero no polímero de partida Ia em que o grupo amino foi substituído com um grupo alquila ou alquilóxi carregando um grupo de saída Y'.

Método A



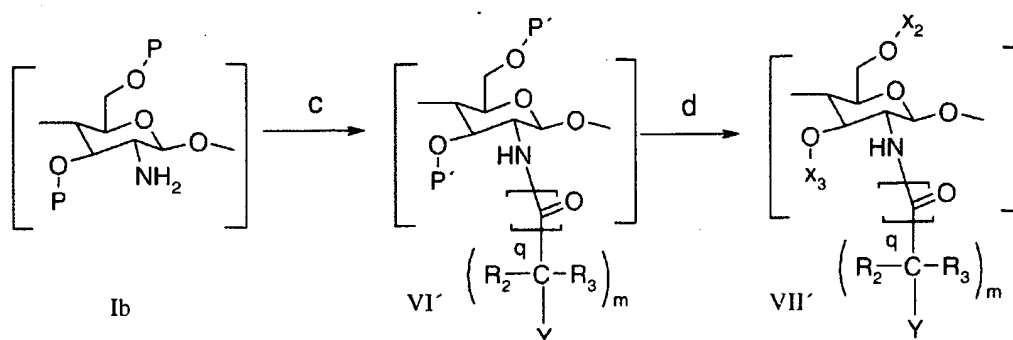
Esquema I.

- Então os polímeros de amônio quaternário da fórmula VII
- 10 podem ser preparados através de uma reação de substituição do polímero Ia com uma amina terciária ou aromática correspondendo ao grupo Y. Na fórmula, P é independentemente H ou um grupo de proteção. O grupo de proteção pode ser, por exemplo, um grupo trifenilmetila (Tr), um grupo benzila, p-nitrobenzila, p-metoxibenzila, t-butila, alila ou acetila. Um grupo de
- 15 proteção particularmente preferido para uso na presente invenção é o grupo trifenilmetila (Tr); Y' é um grupo de saída adequado, por exemplo, cloro, tosilato, iodo, etc. de preferência bromo ou cloro. R₂ e R₃ são conforme acima definido, e q é 0 ou 1, indicando a ausência (q = 0) ou presença (q = 1) de um grupo ceto no substituinte amino.

- 20 Em uma primeira etapa (a) o intermediário protegido ou não-protegido Ia é reagido com qualquer amina terciária ou aromática correspondendo ao grupo amino quaternário contendo porção Y, de preferência com 1,4-dimetilpiperazina, piridina ou 1-metilimidazol, para dar o polímero quaternário VI.

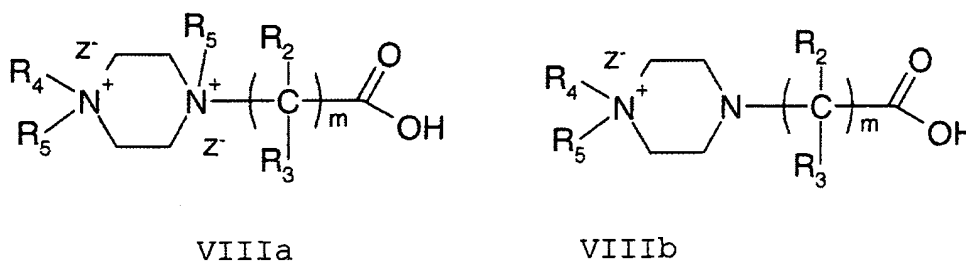
- Em uma segunda etapa (b) os grupos de proteção possíveis são removidos através de reações tal como redução com hidrogenólise (por exemplo, na presença de um catalisador de negro de paládio), tratamento com um ácido hidro haleto tal como ácido clorídrico, bromídrico, fluorídrico ou iodídrico, ou tratamento com ácido trifluoracético. De preferência ácido clorídrico a 1M é usado.

Método B



Esquema II.

- O esquema II mostra a reação de uma unidade de monômero no polímero 1b contendo um grupo amino livre. Os polímeros de amônio quaternário de fórmula VII', em que X_2 e X_3 são hidrogênio ou um grupo quaternário, e os outros símbolos têm os significados conforme definido, podem ser preparados através de condensação do grupo amino do intermediário 1b com um composto tendo a fórmula V' ou III conforme acima definido, em que Y' é um grupo amino quaternário Y, de preferência com um ácido piperazínico mono- ou diquaternário da fórmula que segue,



em que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m e Z^- são conforme acima definidos.

Na fórmula Ib, P é independentemente H ou um grupo de proteção conforme acima definido. Na etapa c, o composto VI' é formado em que P' tem o significado de um grupo de proteção, hidrogênio ou X_2 ou X_3 . A

reação com o composto V' é favoravelmente realizada na presença de um agente de ativação, tal como N,N'-dicicloexilcarbodiimida ou 1-hidroxibenzotriazol. A reação é realizada em um solvente inerte tal como em hidrocarbonos, alcoóis, éteres, glicóis alifáticos ou aromáticos, de preferência halogenados, amidas tal como formamida, dimetil formamida ou acetamida, N-metilpirrolidona ou tris(dimetilamida) de ácido fosfórico, acetonitrila, sulfóxido de dimetila e tetrametileno sulfona. Água pode ser também usada como um solvente.

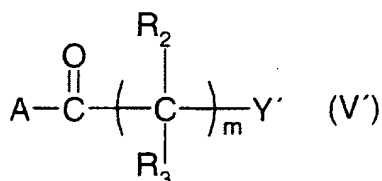
Em uma segunda etapa (d) os grupos de proteção possíveis são removidos conforme acima definido.

Quando os grupos de proteção (P) não são usados, é possível que um ou mais dos grupos funcionais X₂ e X₃ em quitina e quitosana sejam também substituídos com um grupo quaternário, isto é, o grau de substituição para os grupos X₂ e X₃ é independentemente 0-1, conforme discutido antes.

Grupos de proteção são necessários, quando os substituintes quaternários tiverem que ser ligados regiosseletivamente a hidroxilas primárias ou secundárias, isto é, X₂ e X₃, respectivamente. O grupo amino de quitosana pode ser protegido, por exemplo, com uma porção ftalimido, a hidroxila primária com uma porção trifenilmetila e a hidroxila secundária com uma porção acetila (*Macromolecules* 24, 1991, 4745). Todos esses grupos de proteção podem ser convenientemente clivados e eles permitem a modificação regiosseletiva de quitosana (*Macromolecules* 24, 1991, 4745).

Polímeros de amido, celulose e outros carboidratos contendo grupos hidroxila podem ser convertidos nos derivados de polímero quaternário da fórmula geral (II) através de esterificação.

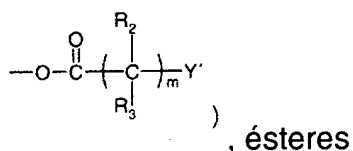
Os ésteres podem ser preparados através de reação de um polímero de carboidrato com um derivado carboxila reativo da fórmula (V')



em que A é qualquer grupo de ativação de Y' é um grupo de saída adequado, por exemplo, cloro, tosilato, iodo, etc, de preferência bromo ou cloro ou é um grupo amônio quaternário Y, R₂, R₃, m e Y são conforme acima definido e quando um composto é obtido como um intermediário contendo um grupo de saída Y', o intermediário é reagido mais com uma amina terciária ou aromática correspondendo ao grupo Y, para dar o polímero quaternário desejado.

Os derivados de carboxila reativos da fórmula (V') incluem cloretos

ácidos (A=Cl), anidridos ácidos (A =



- ativados, amidas ativadas. Anidridos ácidos incluem anidridos simétricos e
- 5 anidridos ácidos mistos. Ésteres ativos incluem p-nitrofenil éster, éster com N-hidroxissuccinimida, etc. Amidas ativadas incluem amida com imidazol. O derivado de carboxila pode ser ativado usando carbodiimidas como agentes de ativação, tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) ou N,N'-dicicloexilcarbodiimida (DCC). Neste método, o polímero de carboidrato
- 10 e o derivado de carboxila são misturados em um solvente aquoso ou não-aquoso com o reagente carbodiimida. O derivado de carboxila é convertido na uréia correspondente, que reage com os grupos hidroxila básicos do polímero de carboidrato para formar ligações éster, respectivamente.

- Os cloretos ácidos podem ser preparados com cloreto de
- 15 tionila, cloreto de oxalila, tricloreto fosforoso ou pentacloreto fosforoso na presença de um excesso de aceptor ácido tal como trietilamina em um solvente não-polar tal como hexano, diclorometano, tolueno ou benzeno. O cloreto ácido pode ser isolado ou ele pode ser gerado *in situ*.

- Alternativamente, o grupo carboxila pode ser ativado com
- 20 cloroformato de etila na presença de trietilamina para produzir um anidrido misto, e o último é então reagido com o polímero de carboidrato para formar ligações amida ou éster.

Quando um polímero de carboidrato é reagido com o derivado de carboxila reativo mostrado na fórmula (V'), o intermediário contendo o grupo de saída Y' é reagido mais com uma amina terciária ou aromática correspondendo ao grupo Y, de preferência com 1,4-dimetilpiperazina, piridina ou 1-metilimidazol, para dar o polímero quaternário II.

Para uma revisão de modificação de celulose e amidos, referência é feita a *Prog. Polym. Sci.* 26, 2001, 1689, e Robyt, J.: *Polyssacharides II. Chemical modifications and their applications. Essential of Carbohydrate Chemistry*. Páginas 228-244. Springer-Verlag, Nova Iorque, 1998.

Os exemplos que seguem ilustram a invenção sem limitá-la.

EXEMPLOS

Caracterização. Espectros de ^1H e ^{13}C foram registrados em um Bruker AVANCE DRX 500, operando a 500,13 MHz e 125,76 MHz, respectivamente. Os compostos foram dissolvidos em D_2O e 3-(trimetilsilil)propionato- d_4 foi usado como um padrão interno. As medições foram realizadas a 300 K ou 343 K. Espectros ^1H e ^{13}C desacoplado de ^1H foram registrados de um modo de rotina. Para espectros ^1H , o tempo de reciclagem foi 4,6 s e 128 transientes foram coletados. Para espectros de $\{^1\text{H}\}\text{-}^{13}\text{C}$, o tempo de reciclagem foi 5,2 s e 8192 transientes foram acumulados. Experimentos de correlação quântica simples heteronuclear (ge-HSQC) aumentada em gradiente $^{13}\text{C}\text{-}^1\text{H}$ foram realizados no modo sensível de fase, usando a seleção de gradiente Echo/Antiecho-TPPI. Espectros de FT-IV foram registrados em um espectrômetro Nicolet 510P de pelotas de KBr.

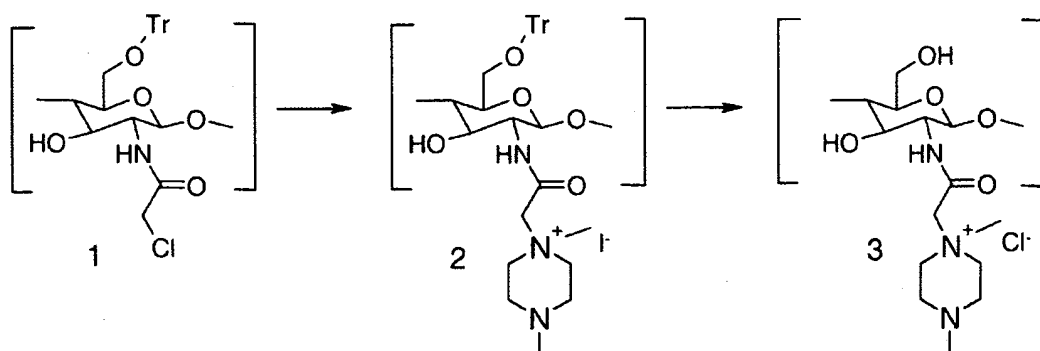
Procedimentos sintéticos:

Um método anteriormente relatado (*Macromolecules* 37, 2004, 2784) foi usado para converter quitosana em 6-O-trifenilmetilquitosana, através de N-ftaloilquitosana e N-ftaloil-6-O-trifenilmetilquitosana, 6-O-trifenilmetilquitosana (composto 4 nos exemplos) ou N-cloroacil-6-O-trifenilmetilquitosanas (1 e 17 nos exemplos) foram usados como materiais de partida para as reações de quaternização. N-cloroacil-6-O-

trifenilmetilquitosanas foram preparadas conforme descrito em *Biomacromolecules* 6, 2005, 858.

Nos exemplos abaixo, das fórmulas de polímero, apenas uma unidade de monômero de reação é mostrada.

5 **Exemplo 1. Cloreto de *N*-[1-carboximetil-2-(1,4-dimetilpiperazínio)] quitosana**



2.a) ds 0,4: 1 g de *N*-cloroacetil-6-*O*-trifenilmetilquitosana (1) (grau de *N*-cloroacetilação 0,4), 4,74 ml (35 mmoles) 1,4-dimetilpiperazina e 232 mg (1,4 mmol) de KI foram agitados em 50 ml de *N*-metilpirrolidona sob argônio a 60°C por 72 horas. A mistura de reação foi esfriada em água gelada e o produto foi precipitado com éter de dietila e lavado com metanol e éter de dietila.

2.b) ds 0,46: 1,4 g de *N*-cloroacetil-6-*O*-trifenilmetilquitosana (1) (grau de *N*-cloroacetilação 0,46), 12,51 ml (92,5 mmoles) 1,4-dimetilpiperazina e 0,614 g (3,7 mmoles) de KI foram agitados em 70 ml de *N*-metilpirrolidona sob argônio a 60°C por 72 horas. A mistura de reação foi esfriada em água gelada e o produto foi precipitado com dietiléter e lavado com metanol e dietiléter.

2.c) ds 0,85: 2 g de *N*-cloroacil-6-*O*-trifenilmetilquitosana (1) (grau de *N*-cloroacetilação 0,85), 24,3 ml (180 mmoles) de 1,4-dimetilpiperazínio e 1,195 g (7,2 mmoles) de KI foram agitados em 100 ml de *N*-metilpirrolidona sob argônio a 60°C por 72 horas. A mistura de reação foi esfriada em água gelada e o produto foi precipitado com dietiléter e lavado com metanol e dietiléter.

O grupo de proteção de 6-O-trifenilmetila foi removido durante uma reação de 3 horas através de agitação dos compostos 2a-c com HCl a 1M em temperatura ambiente. A mistura de reação foi evaporada até secar e o produto foi lavado com metanol e dietiléter. Os produtos foram dializados contra água em temperatura ambiente por 24 horas e então secos com congelamento (ThermoSavant ModulyoD-230, Savant, Holbrook, NY).

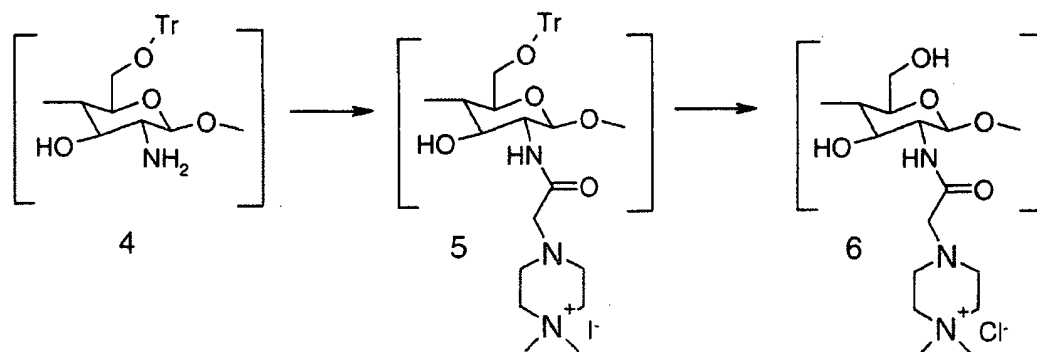
3.a) 730 mg de 2a deu 360 mg de 3a (94%). O grau de substituição determinado através de ^1H RMN foi 0,40.

3.b) 960 mg de 2b deu 387 mg de 3b (76%). O grau de substituição determinado através de ^1H RMN foi 0,46.

3.c) 1,35 g de 2c deu 720 mg de 3c (96%). O grau de substituição determinado através de ^1H RMN foi 0,85.

IV (KBr): ν 3600-3100 (O-H), 3000-2700 (C-H), 1682 (amida I), 1565 (amida II), 1470 (C-N), 1150-950 cm^{-1} (C-O, piranose). ^1H RMN a 343 K (D_2O): δ 2,0 (CH₃, N-acetila), 2,4 (H-11), 2,8-3,0 (H-10), 3,0-3,1 (H-2, quando grupo amino não-substituído), 3,3-3,4 (H-12), 3,4-3,9 (H-9, H-6, H-5, H-4, H-3; H-2 substituído), 4,2 (H-8), 4,6-4,8 ppm (H-1). ^{13}C RMN a 343K (D_2O): 25,0 (CH₃, N-acetila), 46,5 (C-11), 50,3 (C-10), 51,4 (C-12), 58,4 (C-2, substituído), 59,1 (C-2, não-substituído), 63,1 (C-6, substituído), 63,3 (C-6 não-substituído), 63,8 (C-9), 63,9 (C-9), 65,3 (C-8), 74,7 (C-3), 77,7 (C-5), 80,5 (C-4, não-substituído), 81,4 (C-4, substituído), 102,9 (C-1, substituído), 104,0 (C-1, não-substituído), 167,0 (C-7), 177,1 ppm (C=O, N-acetila).

Exemplo 2. Cloreto de *N*-[1-carboximetil-2-(4,4-dimetilpiperazínio)] quitosana



A preparação de iodeto de 4-carboximetil-1,1-dimetilpiperazínio é descrita no Exemplo 9. Procedimento geral. 1 g de 6-*O*-trifenilmetilquitosana (4) (teor de grupo amino livre 2,074 mmoles) foi dissolvido em 50 mL de *N*-metilpirrolidona. Iodeto de 4-carboximetil-1,1-dimetilpiperazínio, 1-hidroxibenzotriazol e *N,N'*-dícicloexilcarbodiimida foram dissolvidos em 20 mL de *N*-metilpirrolidona. As soluções foram combinadas e agitadas em temperatura ambiente sob argônio por 96 horas. Os produtos foram precipitados com dietil éter e lavados com metanol e dietil éter.

5.a) Quantidades de reagentes usadas: 214 mg (0,713 mmol) de iodeto de 4-carboximetil-1,1-dimetilpiperazínio (0,34 equivalente), 110 mg (0,814 mmol, 0,39 equivalente) de 1-hidroxibenzotriazol e 171 mg (0,829 mmol, 0,40 equivalente) de *N,N'*-dícicloexilcarbodiimida. 674 mg (61%) de produto 5a foram obtidos.

5.b) Quantidades de reagentes usadas: 410 mg (1,366 mmol, 0,66 equivalente) de iodeto de 4-carboximetil-1,1-dimetilpiperazínio, 219 mg (1,620 mmol, 0,78 equivalente) de 1-hidroxibenzotriazol e 337 mg (1,633 mmol, 0,79 equivalente) de *N,N'*-dícicloexilcarbodiimida. 897 mg (70%) de produto 5b foram obtidos.

5.c) Quantidades de reagentes usadas: 828 mg (2,759 mmols, 1,33 equivalente) de iodeto de 4-carboximetil-1,1-dimetilpiperazínio, 447 mg (3,241 mmoles, 1,56 equivalente) de 1-hidroxibenzotriazol e 677 mg (3,281 mmoles, 1,582 equivalente) de *N,N'*-dícicloexilcarbodiimida. 1,714 g (100%) de produto 5c foi obtido.

O grupo de proteção 6-*O*-trifenilmetila foi removido durante uma reação de 3 horas através de agitação dos compostos 5a-c com HCl a 1M em temperatura ambiente. A mistura de reação foi evaporada até secar e produto foi lavado com metanol e dietil éter. Produtos foram dializados contra água em temperatura ambiente por 24 horas e então secos com congelamento (ThermoSavant ModulyoD-230, Savant, Holbrook, NY).

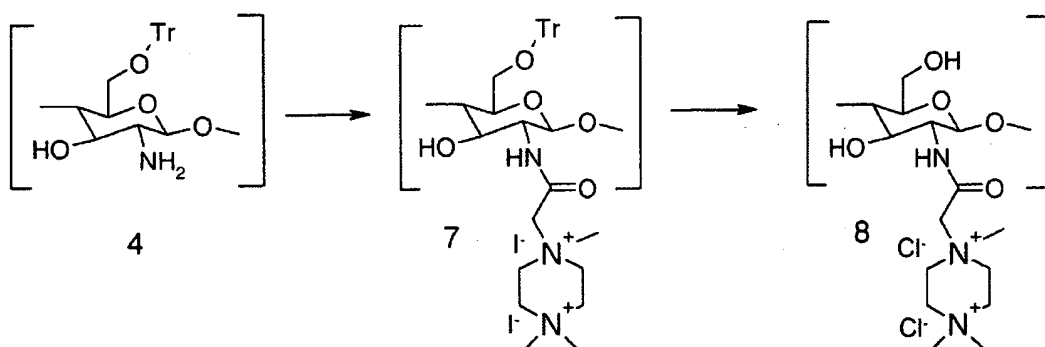
6.a) 650 mg de 5a deu 269 mg de 6a (82%). O grau de substituição determinado através de ^1H RMN foi 0,15.

6.b) 880 mg de 5b deu 329 mg de 6b (71%). O grau de substituição determinado através de ^1H RMN foi 0,42.

6.c) 1,61 g de 5c deu 550 mg de 6c (61%). O grau de substituição determinado através de ^1H RMN foi 0,87.

- 5 IV (KBr): ν 3600-3100 (O-H), 3000-2700 (C-H), 1658 (amida, I), 1534 (amida II), 1475 (C-N), 1150-950 cm^{-1} (C-O, piranose). ^1H RMN a 343K (D_2O): δ 2,0 (CH_3 , N-acetila), 2,9-3,0 (H-9), 3,0-3,1 (H-2, quando grupo amino não-substituído), 3,1-3,2 (H-11, H12), 3,25-3,5 (H-8), 3,45-3,8 (H-10), 3,5-3,7 (H-5), 3,6-4,0 (H-6), 3,55-3,7 (H-4, substituído), 3,6-3,8 (H-3), 3,7-3,9 (H-2, substituído), 3,75-3,9 (H-4, não-substituído), 4,6-4,8 ppm (H-1). ^{13}C RMN a 343K (D_2O): δ 25,0 (CH_3 , N-acetila), 49,0 (C-9), 54,4 (C-11, C12), 58,0 (C-2, substituído), 59,1 (C-2, não-substituído), 61,9 (C-8), 63,0 (C-6, substituído), 63,3 (C-6, não-substituído), 64,3 (C-10), 74,3 (C-3, não-substituído), 74,7 (C-3, substituído), 77,4 (C-5, substituído), 77,7 (C-5, não-substituído), 80,9 (C-4 não-substituído), 81,8 (C-4, substituído), 102,1 (C-1, não-substituído), 103,4 (C-1, substituído), 175,2 (C-7), 177,2 ppm (C=O, N-acetila).

Exemplo 3. Dicloreto de *N*-[1-carboximetil-2-(1,4,4-trimetilpiperazí-1,4-dio)]quitosana



A preparação de diiodeto de 1-carboximetil-1,4,4-trimetilpiperazí-1,4-dio é descrita no Exemplo 9. Procedimento geral 1. 1 g de 6-*O*-trifenilmetilquitosana (4) (teor de grupo amino livre 2,074 mmoles) foi dissolvido em 50 mL de *N*-metilpirrolidona. Diiodeto de 1-carboximetil-1,4,4-trimetilpiperazí-1,4-do, 1-hidroxibenzotriazol e *N,N'*-dícicloexilcarbodiimida foram dissolvidos em 20 mL de *N*-metilpirrolidona. As soluções foram combinadas e agitadas em temperatura ambiente sob argônio por 96 horas.

Os produtos foram precipitados com dietiléter e lavados com metanol e dietiléter.

7.a) Quantidades de reagentes usadas: 473 mg (1,07 mmol) de diodeto de 1-carboximetil-1,4,4-trimetilpiperazi-1,4-do (0,52 equivalente comparado com o grupo amino livre em 6-*O*-trifenilmetilquitosana), 173 mg (1,28 mmol, 0,62 equivalente) de 1-hidroxibenzotriazol e 264 mg (1,28 mmol, 0,61 equivalente) de N,N'-dícicloexilcarbodiimida. 1,08 g (87%) de produto 7a foram obtidos.

7.b) Quantidades de reagentes usados: 941 mg (2,13 mmoles, 1,03 equivalente) de diodeto de 1-carboximetil-1,4,4-trimetilpiperazi-1,4-do, 346 mg (2,56 mmoles, 1,23 equivalente) de 1-hidroxibenzotriazol e 528 mg (2,56 mmoles, 1,23 equivalente) de N,N'-dícicloexilcarbodiimida. 1,29 g (93%) de produto 7b foi obtido.

7.c) Quantidades de reagentes usadas: 1,883 mg (4,26 mmoles, 2,05 equivalentes) de iodeto de 1-carboximetil-1,4,4-trimetilpiperazi-1,4-do, 691 mg (5,11 mmoles, 2,46 equivalentes) de 1-hidroxibenzotriazol e 1,054 g (5,11 mmoles, 2,46 equivalentes) de N,N'-dícicloexilcarbodiimida. 1,71 g (100% de produto 7c foi obtido.

O grupo de proteção 6-*O*-trifenilmetila foi removido durante uma reação de 3 horas através de agitação dos compostos 7a-c com HCl a 1M em temperatura ambiente. A mistura de reação foi evaporada até secar e produto foi lavado com metanol e dietiléter. Os produtos foram dializados contra água em temperatura ambiente por 24 horas e então secos com congelamento (ThermoSavant ModulyoD-230, Savant, Holbrook, NY).

8.a) 1,08 g de 7a deu 460 mg de 8a (81%). O grau de substituição determinado através de ^1H RMN era 0,34.

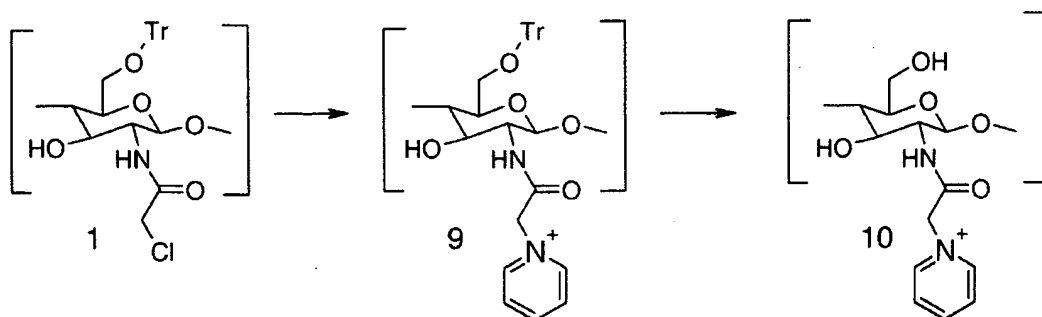
8.b) 1,29 g de 7b deu 590 mg de 8b (84%). O grau de substituição determinado através de ^1H RMN era 0,54.

8.c) 1,71 g de 7c deu 640 mg de 8c (68%). O grau de substituição determinado através de ^1H RMN era 0,65.

IV (KBr): ν 3600-3100 (O-H), 3000-2700 (C-H), 1682 (amida I), 1563 (amida II), 1481 (C-N), 1150-950 cm^{-1} (C-O, piranose). ^1H RMN a 343K (D_2O): δ 2,0

(CH₃, N-acetila), 3,0-3,1 (H-2, quando grupo amino não-substituído), 3,4-3,6 (H-11, H-12), 3,5-3,6 (H-13), 3,55-3,8 (H-5), 3,-4,0 (H-6), 3,6-3,9 (H-4), 3,65-3,8 (H-3), 3,7-4,5 (H-9, H-10), 3,7-3,8 (H-2, substituído), 4,3-4,4 (H-8), 4,6-4,8 (PPM (H1). ¹³C RMN a 343K (D₂O): δ 25,0 (CH₃, N-acetila), 52,0 (C-13),
 53,7 (C-11), 56,9 (C-12), 57,9 e 58,1 (C-9), 58,4 (C-10), 58,9 (C-2, substituído), 59,0 (C-2, não-substituído), 63,4 (C-6), 65,6 (C-8), 63,3, 74,4 (C-3), 77,7 (C-5), 80,9 (C-4), 102,2 (C-1, não-substituído), 102,8 (C-1, substituído), 166,5 (C-7), 177,1 ppm (C=O, N-acetila).

Exemplo 4. Cloreto de *N*-(1-carboximetil-2-piridínio)quitosana

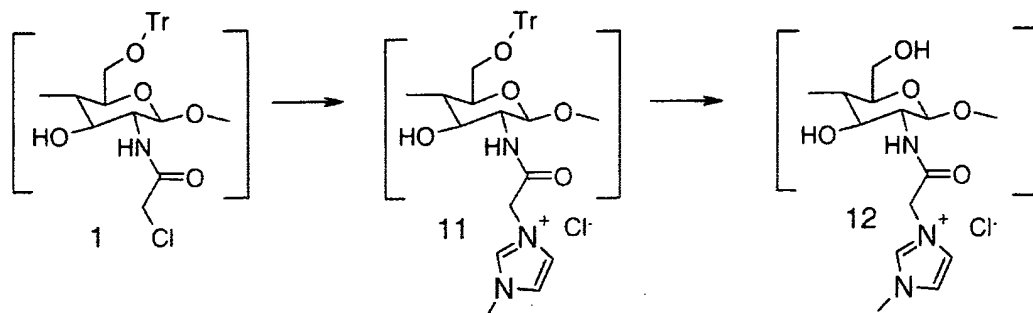


300 mg de *N*-cloroacetil-6-*O*-trifenilmetilquitosana (1) (grau de *N*-cloroacetilação 0,85) foram agitados em 10 ml de piridina sob argônio a 60°C por 72 horas. O solvente foi evaporado e o produto foi lavado com metanol e dietiléter. O rendimento relativo de produto 9 foi 176 mg (51%).

O grupo de proteção 6-*O*-trifenilmetila foi removido durante uma reação de 3 horas através da agitação de 170 mg de composto 9 com 20 ml de HCl a 1M em temperatura ambiente. A mistura de reação foi evaporada até secar e o produto foi lavado com metanol e dietiléter. O grau de substituição calculado a partir de espectros de ¹H RMN foi 0,85. O rendimento do produto (10) foi 63 mg (65%). IV (KBr): ν 3600-3100 (O-H), 3100-3000 (C-H, piridila), 2950-2700 (C-H), 1687 (amida I), 1559 (amida II), 1490 (C=C, piridila), 1374 (C=C, piridila), 1150-950 (C-O, piranose), 783 (arom., piridila), 725 (arom., piridila), 677 cm⁻¹ (aromática, piridila). ¹H RMN a 300K (D₂O): δ 2,0 (CH₃, N-acetila), 3,5-3,6 (H-5), 3,7-4,0 (H-6), 3,7-3,8 (H-4), 3,8-4,0 (H-3) 3,85-4,0 (H-2), 4,7-4,8 (H-1), 5,5-5,7 (H-8), 8,1-8,2 (H-10), 8,65-8,75 (H-11), 8,75-8,9 ppm (H-9). ¹³C RMN a 300K (D₂O): δ 25,0 (CH₃,

N-acetila), 58,8 (C-2), 63,0 (C-6), 64,6 (C-8), 74,7 (C-3), 77,6 (C-5), 81,1 (C-4), 103,3 (C-1), 131,0 (C-10), 148,6 (C-8), 149,8 (C-11) 169,4 ppm (C-7).

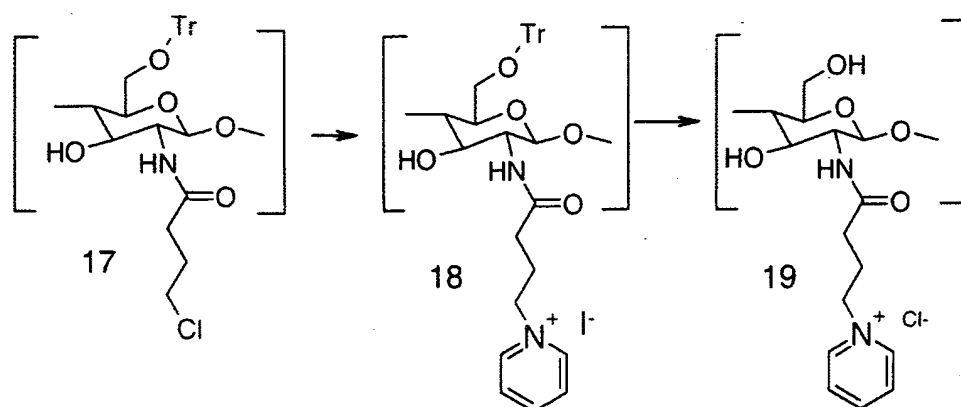
Exemplo 5. Cloreto de *N*-[1-carboximetil-2(1-metilimidazol)]quitosana



295 mg de *N*-cloroacetil-6-*O*-trifenilmetilquitosana (1) (grau de *N*-cloroacetilação 0,85) foram agitados em 10 ml de 1-metilimidazol sob argônio a 60°C por 72 horas. A mistura de reação foi evaporada até secar e o produto foi lavado com metanol e dietiléter. O rendimento relativo de produto 11 foi 116 mg (34%).

O grupo de proteção 6-*O*-trifenilmetila foi removido durante uma reação de 3 horas através de agitação de 105 mg de composto 11 com 15 ml de HCl a 1M em temperatura ambiente. A mistura de reação foi evaporada até secar e o produto foi lavado com metanol e dietiléter. O grau de substituição calculado de espectros de ^1H RMN foi 0,85. O rendimento do produto (12) foi 45 mg (77%), IV (KBr): ν 3600-3100 (O-H), 3100-3000 (C-H, imidazol), 2950-2700 (C-H), 1685 (amida, I), 1560 (amida, II), 1375 (C=C, imidazol), 1150-950. ^1H RMN a 300K (D_2O): δ 2,1 (CH₃, N-acetila), 3,5-3,6 (H-5), 3,6-3,9 (H-6), 3,6-3,8 (H-4), 3,7-3,9 (H-3), 3,8-3,9 (H-2), 3,9-4,0 (H-12), 4,6-4,8 (H-1), 5,1-5,3 (H-8), 7,50 (H-11), 7,52 (H-10), 8,75-8,85 ppm (H-9). ^{13}C RMN a 300K (D_2O): δ 25,0 (CH₃, N-acetila), 38,8 (C-12), 53,6 (C-8), 58,6 (C-2), 63,0 (C-6), 74,7 (C-3), 77,6 (C-5), 81,3 (C-4), 103,4 (C-1), 126,3 (C-11), 126,5 (C-10), 104,3 (C-9) 170,5 ppm (C-7).

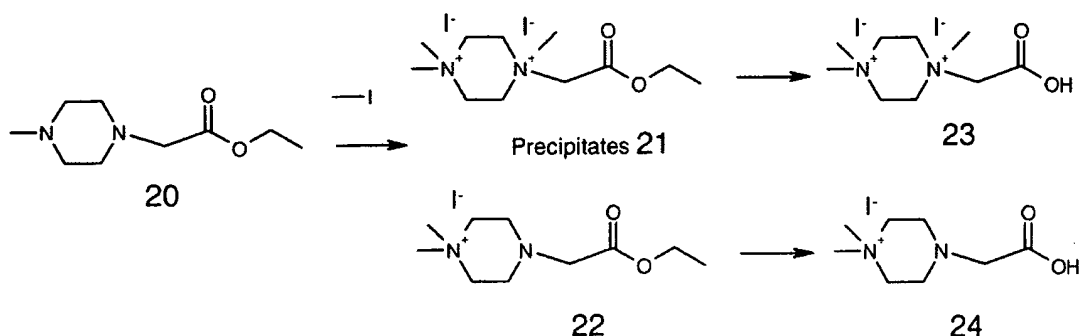
Exemplo 6. Cloreto de *N*-(1-carboxibutil-4-piridínio)quitosana



220 mg de *N*-clorobutiril-6-*O*-trifenilmetilquitosana (17) (grau de *N*-clorobutirilação 0,67) foram agitados em 8 ml de piridina sob argônio a 60°C por 72 horas. O solvente foi evaporado e o produto foi lavado com metanol e dietiléter. O rendimento relativo de 18 foi 140 mg (57%).

O grupo de proteção 6-*O*-trifenilmetila foi removido durante uma reação de 3 horas através da agitação de 140 mg de composto 18 com 14 ml de HCl a 1M em temperatura ambiente. A mistura de reação foi evaporada até secar e o produto foi lavado com metanol e dietiléter. O grau de substituição de 19 calculado de a partir de espectros de ^1H RMN foi 0,67. O rendimento do produto (19) foi 44 mg (56 %). IV (KBr): 3600-3100 (O-H), 3000-2700 (C-H), 1655 (amida, I), 1554 (amida II), 1489 (C=C), 1150-950 cm^{-1} (C-O, piranose). ^1H RMN a 343K (D_2O): 2,0 (CH_3 , *N*-acetila), 2,3-2,4 (H-9), 2,4-2,5 (H-8), 3,1-3,2 (H-2, quando grupo amino não-substituído), 3,4-3,9 (H-6, H-5, H-4, H-3, H-2 substituído), 4,5-4,6 (H-1, substituído), 4,6-4,7 (H-10), 4,8-4,9 (H-1, não-substituído), 8,1-8,2 (H-12), 8,5-8,6 (H-13), 8,8-8,9 ppm (H-11). ^{13}C RMN a 343K (D_2O): δ 25,1 (CH_3 , *N*-acetila), 29,1 (C-9), 34,8 (C-8), 58,2 (C-2, substituído), 58,8 (C-2, não-substituído), 63,2 (C-6, substituído), 63,4 (C-6, não-substituído), 63,7 (C-10), 73,5 (C-3, não-substituído), 74,9 (C-3, substituído), 77,6 (C-5, substituído), 78,1 (C-5, não-substituído), 80,2 (C-4, não-substituído), 82,2 (C-4, substituído), 100,5 (C-1, não-substituído), 103,8 (C-1, substituído), 131,3 (C-12), 147,0 (C-13), 148,8 (C-11), 177,3 (C-7).

Exemplo 7: Ácidos piperazínio quaternários



- 1-(2-Etóxi-2-oxoetil)-4-metilpiperazina (20) foi preparada a partir de 1-metilpiperazina e bromoacetato de etila conforme descrito no *Journal of Medicinal Chemistry* 43, 2000, 1489. Quando o composto 20 foi reagido com Mel em acetonitrila seca, iodeto de 1-(2-etóxi-2-oxoetil)-1,4,4-trimetilpiperazi-1,4-do (21) precipitou como um composto puro e iodeto de 4-(2-etóxi-2-oxoetil)-1,1-dimetilpiperazínio (22) permaneceu em solução. 6,96 g (37,37 mmoles) de 1-(2-etóxi-2-oxoetil)-4-metilpiperazina (20) e 9,3 ml (149 mmoles, 4 equivalentes) de Mel foram reagidos em 270 ml de ACN por 48 horas. O precipitado foi filtrado e lavado com acetonitrila. O precipitado deu 2,354 g (13%) de diiodeto de 1-(2-etóxi-2-oxoetil)-1,4,4-trimetilpiperazi-1,4-dio (21). O filtrado foi evaporado até secar e o rendimento de iodeto de 4-(2-etóxi-2-oxoetil)-1,1-dimetilpiperazínio (22) foi 9,998 (82%). Esta reação foi repetida com 7,8 g (41,9 mmoles) de 1-(2-etóxi-2-oxoetil)-4-metilpiperazina (20) e 26,1 mL (420 mL, 10 equivalentes) de Mel. A reação foi prosseguida em 300 ml de ACN por 240 horas. O precipitado foi filtrado e lavado com acetonitrila. O precipitado deu 11,124 g (57%) de diiodeto de 1-(2-etóxi-2-oxoetil)-1,4,4-trimetilpiperazi-1,4-do (21). O filtrado foi evaporado até secar e o rendimento de iodeto de 4-(2-etóxi-2-oxoetil)-1,1-dimetilpiperazínio (22) foi 5,82 g (42,2%).
- 20 Diiodeto de 1-(2-etóxi-2-oxoetil)-1,4,4-trimetilpiperazí-1,4-dio (21):** ^1H RMN a 300K (D_2O): δ 1,33 (2H, t, $J=14$ Hz), 3,44 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,59 (3H, s), 3,9-4,3 (8H, m amplo), 4,37 (2H, q, $J=14\text{Hz}$), 4,67 (2H, d) ^{13}C RMN a 343K (D_2O): δ 16,03, 51,89, 53,60, 57,01, 57,75 (2C), 58,27 (2C), 58,49, 67,08, 167,03

Iodeto de 4-(2-etóxi-2-oxoetil)-1,1-dimetilpiperazínio (22): ^1H RMN a 300K (D_2O): δ 1,28 (2H, t, $J=14\text{Hz}$), 3,01 (4H, s), 3,21 (6H, s), 3,49 (4H, s), 3,51 (2H, s), 4,24 (2H, q, $J=14\text{Hz}$)

^{13}C RMN a 343K (D_2O): δ 16,18, 48,58 (2C), 54,50 (2C), 60,04 (2C), 64,25,

5 64,98, 174,44

Os grupos etiléster foram clivados através de refluxo dos compostos 21 e 22 em água.

Diiodeto de 1-carboximetil-1,4,4-trimetilpiperazi-1,4-dio (23). 8,5 g de diiodeto de 1-(2-etóxi-2-oxoetil)-1,4,4-trimetilpiperazi-1,4-dio (21) foram

10 refluxados em 700 ml de água por 96 horas. A mistura de reação foi evaporada até secar e o procedimento foi repetido. O produto foi lavado com acetona e cristalizado com etanol a partir de água. Deu pó branco 4,98 g (62%). ^1H RMN a 300K (D_2O): δ 3,41 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,9-4,1 (6H, m amplo), 4,35 (2H, s), 4,4-4,5 (2H, m amplo).

15 ^{13}C RMN a 343K (D_2O): δ 51,79, 53,45, 56,85 (3C), 58,44 (2C), 66,58, 169,53

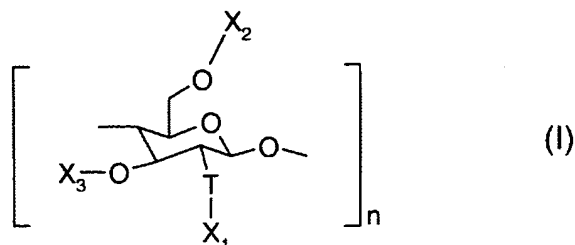
Iodeto de 4-carboximetil-1,1-dimetilpiperazínio (24). Iodeto de 11,77 g de 4-(2-etóxi-2-oxoetil)-1,1-dimetilpiperazínio (22) foi refluxado em 600 ml de água por 48 horas. A mistura de reação foi evaporada até secar e o produto

20 foi cristalizado com dietiléter a partir de etanol. Deu pó branco 5,484 g (51%). ^1H RMN a 300K (D_2O): δ 3,30 (6H, s), 3,51 (4H, s), 3,69 (2H, s), 3,73 (4H, m amplo).

^{13}C RMN a 343K (D_2O): δ 48,86 (2C), 54,85 (2C), 60,47, 62,74 (2C), 173,72

REIVINDICAÇÕES

1. Polímeros quaternários tendo a fórmula geral:

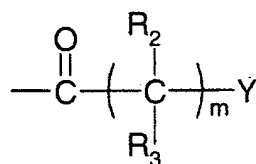


em que

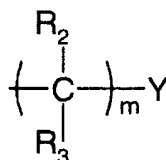
T é NH ou O,

5 X₁, X₂ e X₃ são independentemente:

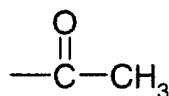
H ou



no caso de T ser NH (isto é, quitina ou quitosana), X₁, X₂ e X₃ podem ser também

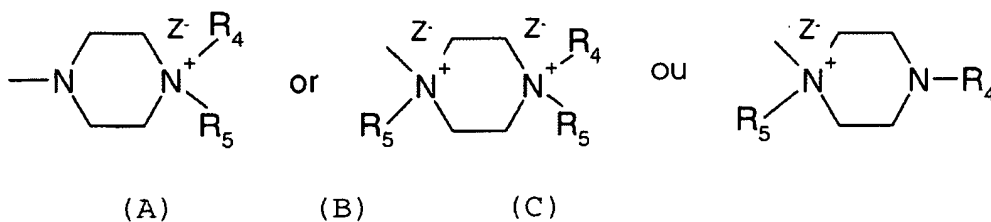


e, ainda, X₁ pode ser também:

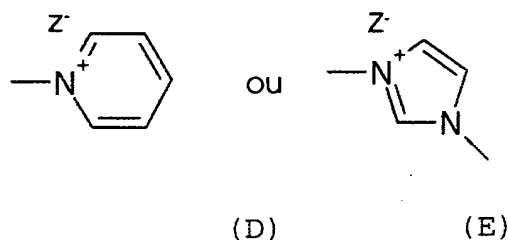


10 em que R₂ e R₃ são independentemente H ou uma cadeia alquila linear ou ramificada, substituída ou não-substituída, com 1 a 6 átomos de carbono e m é um inteiro de 1 a 12,

Y é uma porção de amônio quaternário selecionada de porções piperazina tendo a fórmula



ou selecionada dos grupos



- em que R_4 e R_5 são independentemente uma cadeia alquila linear ou ramificada, substituída ou não-substituída, com 1 a 6 átomos de carbono, Z^- é um contra-íon negativamente carregado, de preferência selecionado do grupo consistindo em Cl^- , Br^- , I^- , OH^- , R_1COO^- , $R_1SO_4^-$, em que R_1 é H ou um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono ou uma porção aromática, com o que o grau de substituição (ds) do substituinte quaternário para o total dos grupos X_1 , X_2 e X_3 , é pelo menos 0,01, n é o grau de polimerização e pode ser um inteiro de a partir de 2-100000, 10 contanto que quando T for O, Y pode ter apenas o significado de um grupo da fórmula (A), (B), (C) ou (E) conforme definido.

2. Polímeros de acordo com a reivindicação 1, em que T é NH, X_1 , X_2 e X_3 conforme definido na reivindicação 1 e Y é um dos grupos tendo a fórmula (A), (B) ou (C), em que o grau de substituição do grupo quaternário é de a partir de 0,01 a 1, de preferência 0,05 a 1.

3. Polímeros de acordo com a reivindicação 1, em que T é NH, X_2 e X_3 são hidrogênio e X_1 é hidrogênio, acetila ou um grupo contendo uma porção de amônio quaternário conforme definido na reivindicação 1, especialmente um dos grupos tendo as fórmulas (A) a (E), e em particular a fórmula (A), (B) ou (C), e o grau de substituição do grupo quaternário está na faixa de a partir de 0,01 a 1, de preferência 0,05 a 1.

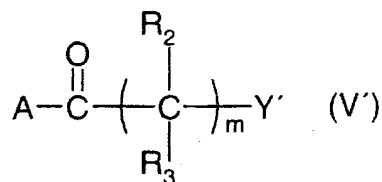
4. Polímeros de acordo com a reivindicação 1, em que T é O, X_1 , X_2 e X_3 são hidrogênio ou um grupo contendo uma porção de amônio quaternário conforme definido na reivindicação 1, e em que Y é um dos grupos tendo a fórmula (A), (B), (C) ou (E), e em que o grau de substituição do grupo quaternário é de a partir de 0,01 a 1, de preferência 0,05 a 1.

5. Processo para a preparação dos polímeros quaternários como definidos na fórmula (I) na reivindicação 1, de acordo com o qual

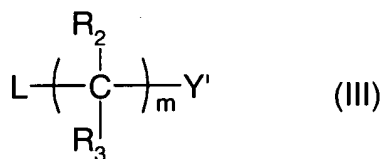
l) para a preparação de um composto em que T é NH,

a) reação de um derivado de quitina ou quitosana tendo um grupo amino ou

- 5 hidroxila livre, e em que os grupos reativos restantes estão opcionalmente em forma protegida, com um composto tendo a fórmula V'



em que A é um grupo de ativação, Y' é um grupo de saída adequado ou é um grupo amônio quaternário Y, R₂, R₃, m e Y são conforme definido na reivindicação 1, ou com um composto tendo a fórmula III



em que L é um grupo de saída e Y' é ou um grupo amônio quaternário Y ou um grupo de saída adequado, e R₂, R₃, m e Y são conforme acima definidos, com o que L é um grupo de saída tão bom quanto ou melhor ou mais reativo

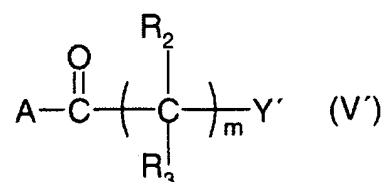
10 conforme comparado com o grupo de saída Y',

e quando um composto intermediário contendo um grupo de saída Y' é obtido, o intermediário é reagido mais com uma amina terciária ou aromática correspondendo ao grupo amino quaternário Y, para dar o polímero quaternário desejado, e então removendo quaisquer grupos de proteção, ou

- 15 b) para a preparação de um derivado de quitina ou quitosana tendo um grupo amino substituído com um grupo X₁ contendo um grupo amônio quaternário, e X₂ e X₃ são hidrogênio, um polímero de quitina ou quitosana em que os grupos hidroxila nas posições 3 e/ou 6 são opcionalmente protegidos, e o grupo amino em uma ou mais das unidades de monômero do
- 20 polímero carrega um grupo alquila ou alquilóxi correspondendo ao grupo X₁, em que o grupo Y é substituído por um grupo de saída adequado, é reagido

com uma amina terciária ou aromática correspondendo ao grupo de amônio quaternário Y, e remoção de quaisquer grupos de proteção, ou

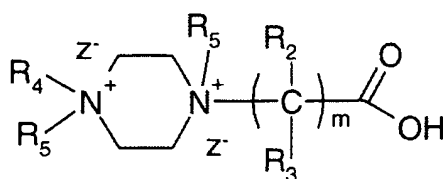
- c) para a preparação de um derivado de quitina ou quitosana tendo um grupo amino substituído com um grupo X₁ contendo um grupo amônio quaternário, um polímero de quitina ou quitosana tendo um grupo amino livre e em que os grupos hidroxila nas posições 3 e/ou 6 são opcionalmente protegidos, é reagido com um composto tendo a fórmula III ou V' conforme acima definido, e quando Y' na fórmula III ou V' é um grupo de saída, reação do composto intermediário então obtido com uma amina terciária ou aromática correspondendo ao grupo Y, e remoção de quaisquer grupos de proteção,
- com o que um composto obtido em que X₁, X₂ e/ou X₃ têm o significado de hidrogênio pode ser convertido em um composto em que o dito X₁, X₂ e/ou X₃ são diferentes de hidrogênio, através de reação do mesmo com um composto de fórmula III ou V' conforme acima definido, e reação de um intermediário então obtido contendo um grupo de saída Y' com uma amina terciária ou aromática correspondendo ao grupo de amônio quaternário Y, e remoção de quaisquer grupos de proteção opcionalmente usados na reação, ou
- 20 II. para a preparação de um composto em que T é O
- esterificação de um polímero de carboidrato contendo pelo menos um grupo hidroxila não-protetido com um derivado de carboxila reativo tendo a fórmula



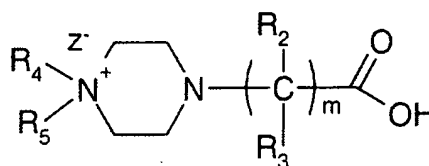
em que A é um grupo de ativação, Y' é um grupo de saída adequado ou Y, R₂, R₃, m e Y são conforme definido na reivindicação 1, e quando um composto é obtido como um intermediário contendo um grupo de saída Y, o intermediário é reagido mais com uma amina terciária ou aromática correspondendo ao grupo Y, para dar o polímero quaternário desejado, e remoção de qualquer grupo de proteção de um composto obtido,

e, se desejado, conversão de um composto obtido em que X_1 , X_2 e/ou X_3 é hidrogênio em um composto em que X_1 , X_2 e/ou X_3 é diferente de hidrogênio, através de reação com um composto da fórmula V', e no caso de um composto contendo um grupo de saída ser obtido como um intermediário, reação de um intermediário com uma amina terciária ou aromática correspondendo ao grupo amônio quaternário Y, e remoção de quaisquer grupos de proteção opcionalmente usados na reação.

6. Ácidos piperazínio mono- e diquaternários da fórmula



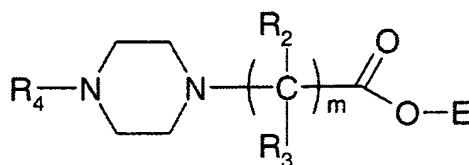
VIIIa



VIIIb

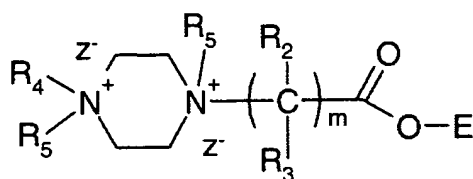
em que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , m e Z^- são conforme definido na reivindicação 1.

7. Processo para preparação dos ácidos piperazínio mono- e diquaternários como definido na reivindicação 6, de acordo com o qual um composto tendo a fórmula

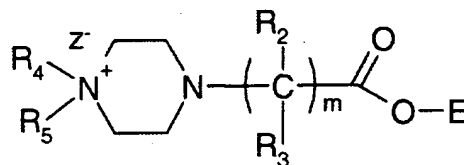


X

em que R_2 , R_3 , R_4 e m têm o significado dado acima e E é hidrogênio ou qualquer grupo geralmente usado para proteção da porção carboxila, de preferência etila, é reagido com um composto de quaternização correspondendo ao grupo R_5 , tal como um haleto de alquila adequado, alquil fluorsulfonato, dialquil sulfato, alquil tosilato ou alquil mesilato, para formar uma mistura dos compostos tendo as fórmulas



VIIIa'



VIIIb'

em que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , m , Z^- e E têm os significados dados acima, em seguida separando os compostos e, se necessário, convertendo os compostos então separados no ácido correspondente, e opcionalmente conversão do ácido em um sal.

- 5 8. Processo de acordo com a reivindicação 7, em que a separação dos dois compostos é realizada através da precipitação de um dos dois compostos através da escolha adequada de solvente, com o que o outro composto vai permanecer em solução.

- 10 9. Processo de acordo com a reivindicação 7 ou 8, em que o composto diquaternizado VIIIa' é precipitado e o composto monoquaternizado VIIIb' permanece em solução.

- 10 10. Processo de acordo com a reivindicação 9, em que o solvente é acetonitrila.

RESUMO

Patente de Invenção: **"POLÍMEROS QUATERNÁRIOS"**.

5 A presente invenção refere-se a polímeros quaternizados, especialmente do tipo quitina/quitosana, e a polímeros de carboidrato carregando grupos de amônio quaternizado, especialmente grupos piperazínio. Tais polímeros são caracterizados, *i.a.*, por características de solubilidade aperfeiçoadas.