



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019023722-4 A2



(22) Data do Depósito: 11/05/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 26/05/2020

(54) **Título:** COMPOSTOS PARA A PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE DOENÇAS E O USO DOS MESMOS

(51) **Int. Cl.:** C07H 1/00; C07H 15/04; C07H 15/18.

(30) **Prioridade Unionista:** 12/05/2017 US 62/505,544.

(71) **Depositante(es):** GALECTIN SCIENCES, LLC.

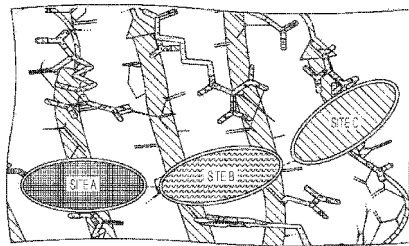
(72) **Inventor(es):** ELIEZER ZOMER; PETER G. TRABER; RAPHAEL NIR; SHARON SHECHTER; JOSEPH M. JOHNSON; RYAN GEORGE.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2018032349 de 11/05/2018

(87) **Publicação PCT:** WO 2018/209255 de 15/11/2018

(85) **Data da Fase Nacional:** 11/11/2019

(57) **Resumo:** Os aspectos da presente invenção refere-se aos compostos sintéticos tendo afinidade de ligação com as proteínas de galectina.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS PARA A PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE DOENÇAS E O USO DOS MESMOS**".

PEDIDO(S) RELACIONADO(S)

[0001] Este pedido reivindica o benefício e prioridade para o Pedido Provisório Norte Americano nº 62/505.544, depositado em 12 de maio de 2017, a descrição completa é incorporada aqui em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0002] Os aspectos da presente invenção referem-se aos compostos, composições farmacêuticas, métodos para a fabricação de compostos e métodos para o tratamento de vários distúrbios mediados, pelo menos em parte, por uma ou mais proteínas de ligação à galactose também referidas como Galectinas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0003] As galectinas são uma família de lectinas do tipo S que ligam os glicoconjugados contendo beta-galactose. Até o momento, quinze galectinas mamíferas foram isoladas. As galectinas regulam diferentes processos biológicos, tais como adesão celular, regulação de crescimento, apoptose, inflamação, fibrogênese, desenvolvimento e progressão tumoral. As galectinas mostraram estar envolvidas em inflamação, formação de fibrose, adesão celular, proliferação celular, formação de metástase, angiogênese, câncer e imunossupressão.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0004] Os aspectos da invenção referem-se aos compostos ou composições compreendendo um composto em um veículo farmacêutico aceitável para administração parenteral ou enteral, para uso em formulações terapêuticas. Em algumas modalidades, a composição pode ser administrada parenteralmente por meio de uma rotina intravenosa, subcutânea, dérmica ou oral.

[0005] Os aspectos da invenção referem-se aos compostos ou composições para o tratamento de vários distúrbios, nos quais as proteínas de lectina desempenham um papel na patogênese, incluindo, porém não limitados às, doenças inflamatórias crônicas, doenças fibróticas, e câncer. Em algumas modalidades, o composto é capaz de imitar as interações de glicoproteínas com proteínas de lectinas ou galectinas que são conhecidas modular as vias patofisiológicas induzindo à inflamação, fibrogênese, angiogênese, progressão de câncer e metástase.

[0006] De acordo com alguns aspectos da invenção, os compostos compreendem estruturas de piranosila e/ou furanosila conjugadas através de um espaçador de A-M de pelo menos 2 átomos compreendendo uma amida  $-N(-Ra)-C(=O)-$ , sulfonamida  $-N(-H)-S(=O)_2-$ , um metiléter  $-C(-H_2)-O-$  metiléster  $-C(=O)-O-$ , carbossulfona  $-C(-H_2)-S(=O)(=O)-$ , fosfato  $-O-P(=O)(-OH)-$ , difosfato  $-O-P(=O)(-O)-O-P(=O)(-O)-$ , Hidrazida  $-N(-H)-N(-H)-$  e/ou um aminoácido.

[0007] Em algumas modalidades, o espaçador de A-M compreende de umum espaçador de amida  $-N(-Ra)-C(=O)-$ , sulfonamida  $-N(-H)-S(=O)_2-$ , um metiléter  $-C(-H_2)-O-$  metiléster  $-C(=O)-O-$ , carbossulfona  $-C(-H_2)-S(=O)(=O)-$ , fosfato  $-O-P(=O)(-OH)-$ , difosfato  $-O-P(=O)(-O)-O-P(=O)(-O)-$ , carbo-hidrazida  $-C(=O)-NH-NH-$ , sulfono-hidrazida  $-S(=O)_2-NH-NH-$ , ou um espaçador de di-hidrazida fosfônica  $-P(=O)(-NH-NH_2)(NH-NH-)$  ou qualquer combinação dos anteriores.

[0008] Em algumas modalidades, o espaçador é ligado ao carbono anomérico da estrutura de piranosila e/ou furanosila.

[0009] Em algumas modalidades, o composto compreende substituintes orgânicos. Em algumas modalidades, substituições aromáticas específicas podem ser ligadas ao núcleo galactose ou ao ligador "AM" do carbono anomérico da estrutura de piranosila e/ou furanosilas. Tais substituições aromáticas podem realçar a interação do composto com

resíduos de aminoácidos (por exemplo, Arginina, Triptofano, Histidina, Ácido glutâmico etc...) compostos dos domínios de reconhecimento de carbo-hidrato (CRD) nas lectinas ou com resíduos de aminoácidos na vizinhança do CRD e, desse modo, fortalece a associação e especificidade de ligação.

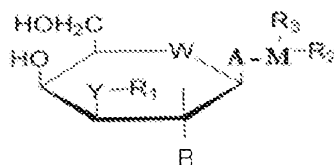
[0010] Em algumas modalidades, os substituintes orgânicos compreendem monossacarídeos, dissacarídeos, oligossacarídeos ou a heteroglicosídeo tal como carbo-hidratos de imunoaçúcar ou tioaçúcar.

[0011] Em algumas modalidades, o composto é um digalactosídeo assimétrico, em que os dois galactosídeos são ligados por um espaçador de A-M. Ainda em outras modalidades, o composto pode ser compreendido de carbo-hidratos assimétricos. Por exemplo, cada um dos galactosídeos pode ter diferentes substituições aromáticas ou alifáticas ou derivados de heteroátomos da galactose onde o oxigênio C5 é substituído com S (5-Thio-D-galactose) ou N (5-imino-D-galactose).

[0012] Sem desejar estar ligado à teoria, acredita-se que espaçador de A-M torne os compostos metabolicamente estáveis enquanto mantendo as características químicas, físicas e alostéricas para interação específica com lectinas ou galectinas conhecidas reconhecer os carbo-hidratos. Em algumas modalidades, a galactoamida e a galactossulfonamida da invenção são metabolicamente mais estáveis do que os compostos tendo uma ligação O-glicosídica.

[0013] Os aspectos da invenção referem-se a um composto de fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo:

Fórmula 1



em que A é selecionado do grupo que consiste em NRa, CRb, PRc, em aminoácido,

em que M é selecionado do grupo que consiste em NRa, CRb, PRc, ORd, SRe aminoácido, e derivados de hidrocarbonetos hidrofóbicos incluindo substituições heterocíclicas de 3 ou mais átomos,

em que Ra é selecionado do grupo que consiste em H, H2, CH3, COOH, NH2, COMe, halogênio e combinações dos mesmos,

em que Rb é selecionado do grupo que consiste em H, H2, O, OH, CH3, COOH, NH2, COMe, halogênio e combinações dos mesmos,

em que Rc é selecionado do grupo que consiste em O2, PO2, OH, halogênio e combinações dos mesmos,

em que Rd é selecionado do grupo que consiste em H e CH3, e combinações dos mesmos,

em que Re é selecionado do grupo que consiste em OH, O2, S, halogênio e combinações dos mesmos,

em que B é OH, NH2, NHAc, ou NH-alquila, em que a alquila, compreende de 1 a 18 carbonos,

em que W é selecionado do grupo que consiste em O, S, CH2, NH, ou Se,

em que Y é selecionado do grupo que consiste em O, S, NH, CH2, Se, S, P, aminoácido, e derivados de hidrocarbonetos hidrofóbicos lineares e hidrofóbicos cíclicos incluindo substituições heterocíclicas de peso molecular de cerca de 50-200 D e combinações dos mesmos,

em que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, e R<sub>3</sub> são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, O2, CO, NH2, SO2, SO, PO2, PO, CH3, hidrocarboneto linear, e hidrocarboneto cíclico, e

em que o hidrocarboneto é um de a) um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbo-

nos, um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo carbóxi, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo carbóxi, um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo amino, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo amino, um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos substituído tanto com um grupo amino quanto um grupo carbóxi, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído tanto com um grupo amino quanto um grupo carbóxi, e um grupo alquila substituído com um ou mais halogênios, b) um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo amino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído, c) um grupo naftila, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo amino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído, d) um grupo hete-

roarila, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo sulfato, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo sulfonamido, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo amina, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído, e e) um sacarídeo, um sacarídeo substituído, D-galactose, Desoxigalactose, D-Galctose substituída, D-galactose substituída com C3-[1,2,3]-triazol-1-ila, hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alqueno, um grupo arila, um grupo heteroarila, e um heterociclo e derivados, um grupo amina, um grupo amina substituído, um grupo imino, ou um grupo imino substituído.

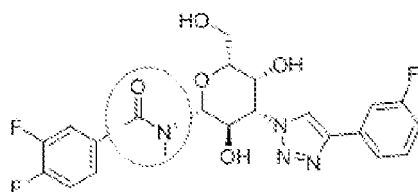
[0014] Em algumas modalidades, em que A-M é a representação de um espaçador de pelo menos 2 átomos compreendendo uma amida -N(-Ra)-C(=O)-, sulfonamida -N(-H)-S(=O)<sub>2</sub>-, um metiléter -C(-H<sub>2</sub>)-O- metiléster -C(=O)-O-, carbossulfona -C(-H<sub>2</sub>)-S(=O)(=O)-, fosfato -O-P(=O)(-OH)-, difosfato -O-P(=O)(-O)-O-P(=O)(-O)-, Hidrazida -N(-H)-N(-H)-, em aminoácido, ou combinações dos mesmos.

[0015] Em algumas modalidades, o espaçador de A-M compreende de um espaçador de amida -N(-Ra)-C(=O)-, sulfonamida -N(-H)-S(=O)<sub>2</sub>-, um metiléter -C(-H<sub>2</sub>)-O- metiléster -C(=O)-O-, carbossulfona -C(-H<sub>2</sub>)-S(=O)(=O)-, fosfato -O-P(=O)(-OH)-, difosfato -O-P(=O)(-O)-O-P(=O)(-O)-, carbo-hidrazida -C(=O)-NH-NH-, sulfono-hidrazida -S(=O)<sub>2</sub>-NH-NH-, ou uma di-hidrazida fosfônica -P(=O)(-NH-NH<sub>2</sub>)(NH-NH-) ou qualquer combinação dos anteriores.

[0016] Em algumas modalidades, o espaçador de A-M 2 ou mais átomos ligados por uma ligação única ou dupla: C-C, C=C, C-P, C-N, C-O, N-C, N-N, N=N, N-S, N-P, S-N, P-O, O-P, S-C, S-N, S-S ou combinação das mesmas.

[0017] Em algumas modalidades, o espaçador de A-M compreende ligação de PO<sub>2</sub> ou PO<sub>2</sub>-PO<sub>2</sub> ligada ao carbono anomérico e a um ou mais átomos tais como C ou N ou O ou S. Em algumas modalidades, C ou N é ligado ao carbono anomérico e PO<sub>2</sub> ou PO<sub>2</sub>-PO<sub>2</sub> é ligado ao C ou N.

[0018] Em algumas modalidades, o A-M é R<sub>1</sub> ligado à metilamida, R<sub>2</sub> é N'-metilamida-3,4-difluorobenzeno e Y-R<sub>1</sub> é triazol-3-fluorobenzeno



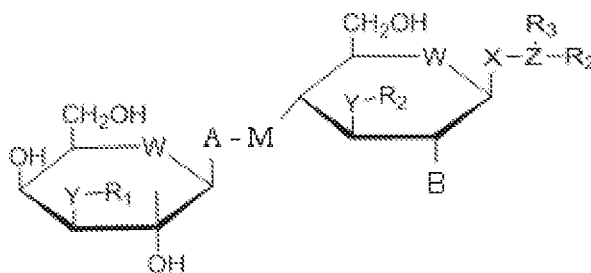
[0019] Em algumas modalidades, o espaçador de A-M é ligado a uma galactose, um ciclo-hexano de hidroxila, uma porção aromática, um grupo alquila, um grupo arila, um grupo amina, ou grupo amida.

[0020] Em algumas modalidades, o espaçador de A-M liga simetricamente dois galactosídeos ou derivados substituídos dos mesmos.

[0021] Em algumas modalidades, o espaçador de A-M liga simetricamente dois galactosídeos ou derivados substituídos dos mesmos.

[0022] Em algumas modalidades, o carbono anomérico do galactosídeo tem um espaçador de 2 ou mais átomos ligados por uma ligação única ou dupla: C-C, C=C, C-P, C-N, C-O, N-C, N-N, N=N, N-S, N-P, S-N, P-O, O-P, ou combinação das mesmas.

[0023] Os aspectos da invenção referem-se a um composto ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo tendo Fórmula 2:



em que A é independentemente selecionado do grupo que consiste em NR<sub>a</sub>, CR<sub>b</sub>, PR<sub>c</sub>, ou aminoácido,

em que M é independentemente selecionado do grupo que consiste em NR<sub>a</sub>, CR<sub>b</sub>, PR<sub>c</sub>, OR<sub>d</sub>, SR<sub>e</sub> aminoácido, ou derivados de hidrocarbonetos hidrofóbicos incluindo substituições heterocíclicas de 3 ou mais átomos,

em que R<sub>a</sub> é selecionado do grupo que consiste em H, H<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CO-OH, NH<sub>2</sub>, COMe, halogênio e combinações dos mesmos,

em que R<sub>b</sub> é selecionado do grupo que consiste em H, H<sub>2</sub>, O, OH, CH<sub>3</sub>, COOH, NH<sub>2</sub>, COMe, halogênio e combinações dos mesmos,

em que R<sub>c</sub> é selecionado do grupo que consiste em O<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>, OH, halogênio e combinações dos mesmos,

em que R<sub>d</sub> é selecionado do grupo que consiste em H e CH<sub>3</sub>,

em que R<sub>e</sub> é selecionado do grupo que consiste em OH, O<sub>2</sub>, S, halogênio e combinações dos mesmos,

em que B é OH, NH<sub>2</sub>, NHAc, ou NH-alquila, em que a alquila, compreende de 1 a 18 carbonos,

em que W é selecionado do grupo que consiste em O, S, CH<sub>2</sub>, NH, e Se,

em que X é selecionado do grupo que consiste em O, N, S, CH<sub>2</sub>, NH, e PO<sub>2</sub>,

em que Y e Z são selecionados do grupo que consiste em O, S, C, NH, CH<sub>2</sub>, Se, S, P, aminoácido, e derivados de hidrocarbonetos hidrofóbicos lineares e hidrofóbicos cíclicos incluindo substituições

heterocíclicas de peso molecular de cerca de 50-200 D e combinações dos mesmos,

em que R1, R2, R3, são independentemente selecionados do grupo que consiste em CO, O2, SO2, SO, PO2, PO, CH, Hidrogênio, hidrocarboneto linear hidrofóbico, e hidrocarboneto cíclico hidrofóbico, em que o hidrocarboneto é um de:

a) um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos, um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo carbóxi, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo carbóxi, um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo amino, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo amino, um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos substituído tanto com um grupo amino quanto um grupo carbóxi, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído tanto com um grupo amino quanto um grupo carbóxi, e um grupo alquila substituído com um ou mais halogênios;

b) um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo amino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído;

c) um grupo naftila, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo naftila substituído com pelo menos

um halogênio, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo amino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído; e

d) um grupo heteroarila, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo amino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído;

e) sacarídeo, um sacarídeo substituído, D-galactose, D-galactose substituída, D-galactose substituída com C3-[1,2,3]-triazol-1-ila, hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo arila, um grupo heteroarila, e um heterociclo e derivados, um grupo amino, um grupo amino substituído, um grupo imino, ou um grupo imino substituído.

[0024] Em algumas modalidades, A-M representa um espaçador de pelo menos 2 átomos compreendendo uma amida -N(-Ra)-C(=O)-, sulfonamida -N(-H)-S(=O<sub>2</sub>)-, um metiléter -C(-H<sub>2</sub>)-O- metiléster -C(=O)

-O-, carbossulfona  $-C(-H_2)-S(=O)(=O)-$ , fosfato  $-O-P(=O)(-OH)-$ , difosfato  $-O-P(=O)(-O)-O-P(=O)(-O)-$ , carbo-hidrazida  $-C(=O)-NH-NH-$ , sulfono-hidrazida  $-S(=O)_2-NH-NH-$ , e di-hidrazida fosfônica  $-P(=O)(-NH-NH_2)(NH-NH-)$  ou combinações dos mesmos.

[0025] Em algumas modalidades, o espaçador de A-M 2 ou mais átomos ligados por uma ligação única ou dupla: C-C, C=C, C-P, C-N, C-O, N-C, N-N, N=N, N-S, N-P, S-N, P-O, O-P, S-C, S-N, S-S ou combinação dos mesmos.

[0026] Em algumas modalidades, o espaçador de A-M de pelo menos 2 átomos tem uma liberdade rotacional e comprimento configurados para permitir uma interação de cerca de 1 nM a cerca de 50  $\mu$ M para um epítipo de CRD de galectina.

[0027] Em algumas modalidades, os hidrocarbonetos hidrofóbicos lineares e cíclicos incluindo substituições heterocíclicas têm um peso molecular de cerca de 50 a 200 D.

[0028] Os aspectos da invenção referem-se a um composto ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo tendo fórmula de tabela 1.

[0029] Em algumas modalidades, o composto está em uma forma livre. Em algumas modalidades, a forma livre é um anidrato. Em algumas modalidades, a forma livre é um solvato, tal como um hidrato.

[0030] Em algumas modalidades, o composto de fórmula (1) ou Fórmula (2) é uma forma cristalina.

[0031] Alguns aspectos da invenção referem-se a um composto de fórmula (1) para uso como um agente terapêutico em um mamífero, tal como um humano.

[0032] Alguns aspectos da invenção referem-se a uma composição farmacêutica compreendendo o composto de fórmula (1) ou Fórmula (2) e opcionalmente um aditivo farmacologicamente aceitável, tal como veículo ou excipiente.

[0033] Em algumas modalidades, os compostos da invenção ligam-se a uma ou mais galectinas. Em algumas modalidades, os compostos ligam-se à Galectina-3, Galectina-1, Galectina 8, e/ou Galectina 9.

[0034] Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm seletividade e afinidade elevada para Galectina-3. Em algumas modalidades, os compostos da invenção têm uma afinidade de cerca de 1 nM a cerca de 50  $\mu$ M para galectina-3.

[0035] Os aspectos da invenção referem-se às composições compreendendo o composto da invenção. Em algumas modalidades, a composição compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto e um adjuvante, excipiente, veículo de formulação farmacologicamente eficaz ou combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, a composição compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto e de um fármaco anti-inflamatório, vitamina, droga farmacêutica, fármaco nutracêutico, suplemento, ou combinações dos mesmos.

[0036] Os aspectos da invenção referem-se aos compostos, composições e métodos que podem ser usados no tratamento de doenças em um indivíduo e necessidade do mesmo. Os aspectos da invenção referem-se aos compostos, composições e métodos que podem ser usados no tratamento de doenças nas quais as galectinas estão, pelo menos em parte, envolvidas na patogênese.

[0037] Os aspectos da invenção referem-se aos métodos de tratamento de uma doença em um indivíduo em necessidade do mesmo. Em algumas modalidades, o indivíduo é um mamífero. Em algumas modalidades, o indivíduo é um humano.

[0038] Em algumas modalidades, os compostos, composições e métodos podem ser usados no tratamento de esteato-hepatite não alcoólica com ou sem fibrose hepática, distúrbios inflamatórios e autoi-

munes, condições neoplásicas ou cânceres.

[0039] Em algumas modalidades, os compostos, composições e métodos podem ser usados no tratamento de fibrose hepática, fibrose renal, fibrose pulmonar, ou fibrose cardíaca.

[0040] Em algumas modalidades, a composição ou o composto é capaz de realçar a atividade antifibrose em órgãos, incluindo, porém, não limitados às, fígado, rim, pulmão, e coração.

[0041] Em algumas modalidades, os compostos, composições e métodos podem ser usados no tratamento de distúrbios inflamatórios da vasculatura incluindo aterosclerose e hipertensão pulmonar.

[0042] Em algumas modalidades, os compostos, composições e métodos podem ser usados no tratamento de condições cardíacas incluindo insuficiência cardíaca, arritmias, e cardiomiopatia urêmica.

[0043] Em algumas modalidades, os compostos, composições e métodos podem ser usados no tratamento de doenças renais incluindo glomerulopatias e nefrite intersticial.

[0044] Em algumas modalidades, os compostos, composições e métodos podem ser usados no tratamento de doenças de pele inflamatórias, proliferativas e fibróticas, incluindo, porém não limitados às, psoríase e escleroderma.

[0045] Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um método de tratamento de distúrbios inflamatórios e fibróticos, nos quais as galectinas estão, pelo menos em parte, envolvidas na patogênese, realçando a atividade antifibrose em órgãos, incluindo, porém não limitados a, fígado, rim, pulmão e coração.

[0046] Em algumas modalidades, a invenção refere-se a uma composição ou um composto que tem uma atividade terapêutica para tratar esteato-hepatite não alcoólica (NASH). Em outros aspectos, a invenção refere-se a um método para reduzir a patologia e atividade de doença associada com esteato-hepatite não alcoólica (NASH).

[0047] Em algumas modalidades, a invenção refere-se aos compostos, composições e métodos para o tratamento de distúrbios inflamatórios e autoimunes nos quais as galectinas estão, pelo menos em parte, envolvidas na patogênese incluindo, porém não limitados à artrite, artrite reumatoide, asma, e doença inflamatória do intestino.

[0048] Em algumas modalidades, a invenção refere-se a uma composição ou um composto para tratar condições neoplásicas (por exemplo, doenças neoplásicas benignas ou malignas) nas quais as galectinas estão, pelo menos em parte, envolvidas na patogênese inibindo os processos promovidos pelo aumento nas galectinas. Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um método de tratamento de condições neoplásicas (por exemplo, doenças neoplásicas benignas ou malignas) nas quais as galectinas estão, pelo menos em parte, envolvidas na patogênese inibindo os processos promovidos pelo aumento nas galectinas. Em algumas modalidades, a composição ou o composto pode ser usado para tratar ou impedir a invasão de célula tumoral, metástase, e neovascularização. Em algumas modalidades, a composição ou o composto pode ser usado para tratar cânceres primários e secundários.

[0049] Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto ou da composição pode ser compatível e eficaz em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de fármacos anti-inflamatórios, vitaminas, outros fármacos nutracêuticos e farmacêuticos ou suplemento, ou combinações dos mesmos sem limitação.

[0050] Alguns aspectos da invenção referem-se a um composto de fórmula (1) Fórmula ou (2) para uso em um método para o tratamento de um distúrbio relacionado à ligação de uma galectina. Alguns aspectos da invenção referem-se a um composto de fórmula (1) ou Fórmula (2) para uso em um método para o tratamento de um distúrbio relacio-

nado à ligação de galectina-3 a um ligante.

[0051] Alguns aspectos da invenção referem-se a um método para o tratamento de um distúrbio relacionado à ligação de uma galectina, tais como galectina-3, a um ligante em um humano, em que o método compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de fórmula (1) ou Fórmula (2) a um humano em necessidade do mesmo.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0052] O arquivo de patente ou pedido contém pelo menos um desenho executado em cor. Cópias desta ou publicação de pedido de patente com desenho(s) com cor serão fornecidos pelo Escritório mediante solicitação e pagamento da taxa necessária.

[0053] A presente invenção será também explicada com referência aos desenhos anexos, em que estruturas semelhantes são referidas por numerais semelhantes ao longo das várias visualizações. Os desenhos mostrados não estão necessariamente em escala, com ênfase em vez disso geralmente sendo colocada na ilustração dos princípios da presente invenção.

[0054] A Figura 1A descreve uma estrutura 3D de alta definição de bolso de ligação de Domínio de Reconhecimento de Carbo-hidrato (CRD) de galectina-3 com 3 sítios potenciais de interação.

[0055] A Figura 1B descreve a localização do bolso de CRD no C-terminal de Galectina com unidade de lactose ligada.

[0056] A Figura 2 descreve um mapa da vizinhança do sítio de CRD de Galectina-3 - aminoácidos cooperativos potenciais para ligação realçada.

[0057] A Figura 3A descreve a pose de acoplamento predito de modelo 3D *in-silico* de um composto ligado à galactoamidassuccinimida de acordo com algumas modalidades.

[0058] A Figura 3B descreve a pose de acoplamento predita de

modelo 3D *in-silico* de de um composto ligado à galactoamida de acordo com algumas modalidades.

[0059] As Figuras 4A-4K descrevem a síntese de compostos de galactoamida exemplares de acordo com algumas modalidades.

[0060] A Figura 5A descreve a inibição de porção de ligação de galectina usando um ensaio de ligação de anticorpos monoclonais anti-Galectina-3 específicos (Formato ELISA) de acordo com algumas modalidades.

[0061] A Figura 5B descreve a inibição de galectina usando um ensaio funcional de integrina-galectina-3 (Formato ELISA de CRD) de acordo com algumas modalidades.

[0062] A Figura 6A descreve um ensaio analítico de Transferência de Energia por Ressonância de Fluorescência (Formato FRET) para análise de compostos ativos anti-galectina de acordo com algumas modalidades.

[0063] A Figura 6B descreve um Formato de Ensaio de Polarização Fluorescente que detecta compostos que se ligam especificamente ao CRD de acordo com algumas modalidades.

[0064] A Figura 7A descreve a correlação entre os ensaios de MAb ELISA e integrina ELISA quanto aos múltiplos derivados de Galactoamidas.

[0065] A Figura 7B fornece exemplos de IC50 de compostos (Escore de 50% de concentração inibitória) pelos ensaios de Integrina-Gal-3 ELISA e MAb-Gal-3 ELISA de acordo com algumas modalidades.

[0066] A Figura 8A mostra a redução de Polarização Fluorescente de uma ligação específica de CRD de ligante fluorescente pelos compostos (600 series) de acordo com algumas modalidades.

[0067] A Figura 8B mostra exemplos de inibição alvo de interação de Galectina-3 com Integrina-aMB2 pelos compostos de acordo com

algumas modalidades da invenção (600 series).

[0068] A Figura 9 mostra exemplos de inibição alvo de acordo com algumas modalidades pelos compostos da invenção (600 séries) de interação de Galectina-3 com Integrina- $\alpha$ VB6.

[0069] As Figuras 10A e 10B mostram exemplos de inibição de secreção de citocina MCP-1 por Macrófagos Inflamatórios (cultura de célula THP-1 estressada por LPS) pelos compostos e IC50 de composto (600 series) de acordo com algumas modalidades da invenção.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0070] Modalidades detalhadas da presente invenção são descritas aqui; entretanto, deve-se entender que as modalidades descritas são meramente ilustrativas da invenção que podem ser representadas de várias formas. Além disso, cada um dos exemplos fornecidos em conjunção com as várias modalidades da invenção destina-se a ser ilustrativo, e não restritivo. Além disso, as figuras não estão necessariamente em escala, algumas características podem ser exageradas para mostrar os detalhes de componentes particulares. Além disso, quaisquer medições, especificações e similares mostrados nas figuras destinam-se a ser ilustrativas, e não restritivas. Portanto, detalhes estruturais e funcionais específicos descritos aqui não devem ser interpretados como limitantes, porém meramente como uma base representativa para ensinar alguém versado na técnica a empregar de várias formas a presente invenção.

[0071] A citação de documentos aqui não é entendida como uma admissão de que qualquer um dos documentos citados aqui é da técnica anterior pertinente, ou uma admissão de que os documentos citados aqui são considerados materiais para a patentabilidade das reivindicações do presente pedido.

[0072] Por toda a especificação e reivindicações, os seguintes termos adotam os significados explicitamente associados aqui, a

menos que o contexto claramente dite de outro modo. As frases "em uma modalidade" e "em algumas modalidades" como usado aqui não necessariamente se referem a(s) mesma(s) modalidade(s), embora possam. Além disso, as frases "em outra modalidade" e "em algumas outras modalidades" como usado aqui não necessariamente se referem a uma modalidade diferente, embora possam. Desse modo, como descrito abaixo, várias modalidades da invenção podem ser facilmente combinadas, sem afastar-se do escopo ou espírito da invenção.

[0073] Além disso, como usado aqui, o termo "ou" é um operador de "ou" inclusivo, e é equivalente ao termo "e/ou," a menos que o contexto claramente dite de outro modo. O termo "com base em" não é exclusivo e permite fatores adicionais não descritos, a menos que o contexto claramente dite de outro modo. Além disso, por toda a especificação, o significado de "um, uma (a)", "um, uma (an)" e "o, a" inclui os plurais de referência.

[0074] A menos que de outro modo especificado, todas as porcentagens expressas aqui são de peso/peso.

[0075] Os aspectos da invenção referem-se às composições de núcleo de mono, dissacarídeos e oligossacarídeos de Galactose (ou heteroglicosídeo) ligadas a uma ligação de "amida" ou "sulfonamida" no carbono anomérico da galactose (ou heteroglicosídeo). Em algumas modalidades, as moléculas contendo "AM" as tornam metabolicamente ativas enquanto mantendo as características químicas, físicas e alostéricas para interação específica com lectinas conhecidas por reconhecer os carbo-hidratos. Em algumas modalidades, as substituições aromáticas específicas adicionadas ao núcleo galactose também realçam a afinidade das estruturas de piranosila e/ou furanosila ligadas à "amida" realçando sua interação com resíduos de aminoácidos (por exemplo, Arginina, Triptofano, Histidina, Ácido glutâmico etc...), compostos dos domínios de reconhecimento de carbo-hidrato

(CRD) nas lectinas e, desse modo, fortalecer a especificidade de associação e ligação.

### Galectinas

[0076] As galectinas (também conhecidas como galaptinas ou S-lectinas) são uma família de lectinas que ligam o beta-galactosídeo. Galectina, como um nome geral, foi proposta em 1994 para uma família de lectinas de animal (Barondes, S. H., *et al.*: Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins. *Cell* 76, 597-598, 1994). A família é definida por ter pelo menos um domínio de reconhecimento de carbo-hidrato característico (CRD) com uma afinidade para beta-galactosídeos e compartilham certos elementos de sequência. Outra caracterização estrutural segmenta as galectinas em três subgrupos incluindo: (1) galectinas tendo um único CRD, (2) galectinas tendo dois CRDs ligados por um peptídeo ligador, e (3) um grupo com um membro (galectina-3) que tem um CRD ligado a um tipo diferente de domínio N-terminal. O domínio de reconhecimento de carbo-hidrato de galectina é um beta-sanduíche de cerca de 135 aminoácidos. As duas folhas são levemente dobradas com 6 fitas formando o lado côncavo, também chamado de face S, e 5 fitas formando o lado convexo, a face F). O lado côncavo forma um sulco no qual o carbo-hidrato é ligado (Leffler H, Carlsson S, Hedlund M, Qian Y, Poirier F (2004). "Introduction to galectins". *Glycoconj. J.* 19 (7-9): 433-40).

[0077] Uma ampla variedade de fenômenos biológicos foi mostrada estar relacionada às galectinas, incluindo desenvolvimento, diferenciação, morfogênese, metástase tumoral, apoptose, ligação de RNA e muitos outros.

[0078] Geralmente, o domínio de carbo-hidrato liga-se aos resíduos de galactose associados com glicoproteínas. As galectinas mostram uma afinidade para resíduos de galactose ligados a outros compostos orgânicos, tal como em lactose [(β-D-Galactosido)-D-glicose], N-acetil-

lactosamina, poli-N-acetil-lactosamina, galactomananos, ou fragmentos de pectinas. Entretanto, deve-se observar que a galactose por si só não se liga às galectinas.

[0079] Os plossacarídeos de planta tipo pectina e pectina modificada mostraram ligar as proteínas de galectina presumivelmente com base no fato de conter resíduos de galactose que são apresentados no contexto de uma macromolécula, neste caso, um carbo-hidrato complexo diferente de uma glicoproteína no caso de células de animal.

[0080] Pelo menos quinze proteínas de galectina de mamífero foram identificadas que têm um ou dois domínios de carbo-hidrato em *tandem*.

[0081] As proteínas de galectina são encontradas no espaço intracelular onde elas foram atribuídas várias funções e elas são também secretadas no espaço extracelular onde elas têm diferentes funções. No espaço extracelular, as proteínas de galectina podem ter múltiplas funções que são mediadas por sua interação com as glicoproteínas contendo galactose incluindo promoção de interações entre as glicoproteínas que podem modular a função ou, no caso de receptores de glicoproteína de membrana, modificação de sinalização celular (Sato *et al* "Galectins as danger signals in host-pathogen and host-tumor interactions: new members of the growing group of "Alarmins." In "Galectins," (Klyosov, *et al* eds.), John Wiley and Sons, 115-145, 2008, Liu *et al* "Galectins in acute and chronic inflammation," Ann. N.Y. Acad. Sci. 1253: 80-91, 2012). As proteínas de galectina no espaço extracelular podem adicionalmente promover interações de célula-célula e matriz celular (Wang *et al.*, "Nuclear and cytoplasmic localization of galectin-1 and galectin-3 and their roles in pre-mRNA splicing." In "Galectins" (Klyosov *et al* eds.), John Wiley and Sons, 87-95, 2008). Com respeito ao espaço intracelular, as funções de galectina parecem estar mais relacionadas às interações de proteína-proteína, embora o tráfico

de vesícula intracelular parece estar relacionado à interação com glicoproteínas.

[0082] As galectinas mostraram ter domínios que promovem a homodimerização. Desse modo, as galectinas são capazes de agir como uma "cola molecular" entre as glicoproteínas. As galectinas são encontradas em múltiplos compartimentos celulares, incluindo o núcleo e citoplasma, e são secretadas no espaço extracelular onde elas interagem com a glicoproteínas de superfície celular e matriz extracelular. O mecanismo das interações moleculares pode depender da localização. Enquanto as galectinas podem interagir com as glicoproteínas no espaço extracelular, as interações de galectina com outras proteínas no espaço intracelular geralmente ocorre por meio de domínios de proteína. No espaço extracelular, a associação de receptores de superfície celular pode aumentar ou diminuir a sinalização do receptor ou a capacidade de interagir com os ligantes.

[0083] As proteínas de galectina são acentuadamente aumentadas em diversos estados de doença animal ou humana, incluindo, porém não limitados às, doenças associadas com inflamação, fibrose, autoimunidade, e neoplasia. As galectinas foram diretamente implicadas na patogênese de doença, como descrito abaixo. Por exemplo, os estados de doenças que podem ser dependentes de galectinas incluem, porém não estão limitados à, inflamação aguda e crônica, distúrbios alérgicos, asma, dermatite, doença autoimune, artrite inflamatória e degenerativa, doença neurológica imunomediada, fibrose de múltiplos órgãos (incluindo, porém não ao, fígado, pulmão, rim, pâncreas e coração), doença inflamatória do intestino, aterosclerose, insuficiência cardíaca, doença inflamatória ocular, uma ampla variedade de cânceres.

[0084] Além dos estados de doença, as galectinas são importantes moléculas regulatórias na modulação da resposta de células imunes à

vacinação, patógenos exógenos e células de câncer.

[0085] Alguém versado na técnica apreciará que os compostos que podem ligar-se às galectinas e/ou alterar afinidade de galectina para glicoproteínas, reduzir as interações hetero- ou homotípicas entre as galectinas, ou desse modo alterar a função, síntese ou metabolismo das proteínas de galectina podem ter importantes efeitos terapêuticos em doenças dependentes de galectina.

[0086] As proteínas de galectina, tais como galectina-1 e galectina-3 foram mostradas ser acentuadamente aumentadas em inflamação, distúrbios fibróticos, e neoplasia (Ito *et al.* "Galectina-1 as a potent target for cancer therapy: role in the tumor microenvironment", *Cancer Metástase Rev.* PMID: 22706847 (2012), Nangia-Makker *et al.* "Galectina-3 binding and metastasis," *Methods Mol. Biol.* 878: 251-266, 2012, Canesin *et al.* "Galectina-3 expression is associated with bladder cancer progression and clinical outcome," *Tumour Biol.* 31: 277-285, 2010, Wanninger *et al.* "Systemic and hepatic vein galectin-3 are increased in patients with alcoholic liver cirrhosis and negatively correlate with liver function," *Cytokine.* 55: 435-40, 2011). Além disso, experimentos mostraram que as galectinas, particularmente a galectina-1 (gal-1) e galectina-3 (gal-3), estão diretamente envolvidas na patogênese destas classes de doença (Toussaint *et al.*, "Galectina-1, a gene preferentially expressed at the tumor margin, promotes glioblastoma cell invasion.", *Mol. Cancer.* 11:32, 2012, Liu *et al.* 2012, New-laczyl *et al.*, "Galectina-3—a jack-of-all-trades in cancer," *Cancer Lett.* 313: 123-128, 2011, Banh *et al.*, "Tumor galectina-1 mediates tumor growth and metastase through regulation of T-cell apoptosis," *Cancer Res.* 71: 4423-31, 2011, Lefranc *et al.*, "Galectina-1 mediated biochemical controls of melanoma e glioma aggressive behavior," *World J. Biol. Chem.* 2: 193-201, 2011, Forsman *et al.*, "Galectina 3 aggravates joint inflammation and destruction in antigen-induced arthritis," *Artrite Reum.*

63: 445-454, 2011, de Boer *et al.*, "Galectin-3 in cardiac remodeling and cardiac failure," *Curr. Heart Fail. Rep.* 7, 1-8, 2010, Ueland *et al.*, "Galectin-3 in cardiac failure: high levels are associated with all-cause mortality," *Int J. Cardiol.* 150: 361-364, 2011, Ohshima *et al.*, "Galectina 3 and its binding protein in rheumatoid arthritis," *Arthritis Rheum.* 48: 2788-2795, 2003).

[0087] Níveis elevados de galectina-3 sérica foram mostrados estar associados com algumas doenças humanas, tal como uma forma mais agressiva de insuficiência cardíaca, que torna a identificação de pacientes de alto risco usando teste de galectina-3 uma importante parte do atendimento do paciente. O teste de galectina-3 pode ser útil para ajudar os médicos a determinar quais pacientes estão em maior risco de hospitalização ou morte. Por exemplo, o Teste BGM Galectina-3® é um dispositivo diagnóstico *in vitro* que quantitativamente mede galectina-3 em soro ou plasma e pode ser usado em conjunção com avaliação clínica como um auxiliar na avaliação do prognóstico de pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca crônica. A medida da concentração de galectina-3 proteica endógena pode ser usada para prever ou monitorar a progressão da doença ou eficácia terapêutica em pacientes tratados com terapia de ressincronização cardíaca (veja, US 8.672.857, que é incorporado aqui por referência em sua totalidade).

[0088] A galectina-8 (gal-8) foi mostrada ser superexpressa em carcinomas de pulmão e está nas regiões invasivas de glioblastomas xenoinxertados.

[0089] Acredita-se que a galectina-9 (gal9) esteja envolvida no controle de lesões que se originam de doenças imunoinflamatórias, e esteja geralmente implicada na inflamação. Gal-9 parece mediar a apoptose em certas células ativadas.

[0090] Os aspectos da invenção referem-se aos compostos que

ligam as galectinas envolvidas em distúrbios humanos, tais como doenças inflamatórias, doenças fibróticas, doenças neoplásicas ou combinações das mesmas. Em algumas modalidades, os compostos ligam as galectinas, tais como galectina-1 (gal-1), galectina-3 (gal-3), galectina-8 (gal-8) e/ou galectina-9 (gal-9).

#### Inibidores de Galectina

[0091] Ligantes de oligossacarídeos naturais capazes de ligar-se à galectina-1 e/ou galectina-3, por exemplo, formas modificadas de pectinas e galactomanano derivadas de goma guar foram descritas (veja, WO 2013040316, US 20110294755, WO 2015138438). Digalactosídeos tipo lactose, N-acetil-lactosamina (LacNAc) e tiolactose eficaz contra fibrose pulmonar e outra doença fibrótica (WO 2014067986 A1).

[0092] Avanços na cristalografia e disponibilidade de proteína de estrutura 3D de alta definição do domínio de reconhecimento de carboidrato (CRD) de muitas galectinas geraram muitos derivados com afinidade realçada para o CRD tendo uma afinidade maior do que galactose ou lactose (WO 2014067986 A). Estes compostos foram mostrados ser eficazes para o tratamento de um modelo de animal de fibrose pulmonar que é acreditado imitar a fibrose pulmonar idiopática (FPI) humana. Por exemplo, tio-digalactopiranosila substituída com grupos 3-fluorofenil-2,3-triazol (TD-139) foi reportada ligar-se à galectina 3 e ser eficaz em um modelo de camundongo de fibrose pulmonar. O composto requereu administração pulmonar usando instilação intratraqueal ou nebulizadores (veja, US8703720, US7700763, US7638623 US7230096).

[0093] Os aspectos da invenção referem-se aos novos compostos que imitam o ligante natural das proteínas de galectina. Em algumas modalidades, o composto imita o ligante natural de galectina-3. Em algumas modalidades, o composto imita o ligante natural de galectina-1.

[0094] Em algumas modalidades, o composto tem uma estrutura de mono, di ou oligômero composto de núcleo de Galactose-AM ligado

ao carbono anomérico na galactose e que funciona como um ligador ao restante da molécula. Em algumas modalidades, o núcleo de galactose-AM pode ser ligado a outro sacarídeo/aminoácido/ácidos/grupo que ligam o CRD de galectina (como mostrado na FIG. 1A, 1B) na estrutura 3D de alta definição de galectina-3) e juntos podem realçar a afinidade do composto para o CRD. Em algumas modalidades, o núcleo de galactose-AM pode ser ligado a outro sacarídeo/aminoácido/ácido/grupo que se liga no "sítio B" do CRD de galectina (como mostrado na FIG. 1A, 1B & FIG. 2 na estrutura 3D de alta definição de galectina-3) e juntos podem realçar a afinidade do composto para o CRD.

[0095] De acordo com alguns aspectos, os compostos podem ter substituições que interagem com o sítio A e/ou sítio C para também melhorar a associação com o CRD e realçar seu potencial como um terapêutico direcionado para a patologia dependente de galectina. Em algumas modalidades, os substituintes podem ser selecionados através de análise *in-silico* (modelagem molecular assistida por computador) como descrito aqui. Em algumas modalidades, os substituintes podem também ser analisados usando ensaio de ligação com a proteína de galectina de interesse. Por exemplo, os compostos podem ser analisados usando um ensaio de ligação de galectina-3 e/ou um modelo inflamatório e fibrótico *in vitro* de macrófagos cultivados ativados (veja, Macrophage polarization minireview, AbD Serotec).

[0096] De acordo com alguns aspectos, os compostos compreendem uma ou mais substituições específicas do núcleo Galactose-AM. Por exemplo, o núcleo Galactose-AM pode ser substituído com substituintes específicos que interagem com resíduos localizados dentro do CRD. Tais substituintes podem dramaticamente aumentar a associação e potencial potência do composto, bem como a 'drogabilidade' característica (Fig. 3A, 3B)

### Compostos de Galactosídeo

[0097] Muitos compostos de "amida" e "sulfona", orgânicos e inorgânicos, são facilmente absorvidos da dieta e transportados para o fígado – o primeiro órgão para metabolismo. O metabolismo geral de compostos de "amida" segue três principais rotinas dependendo das propriedades químicas, isto é, composto de "amida" redox-ativos, precursores de metilamida e conjugação com aminoácidos.

### Espaçador de AM

[0098] Os aspectos da invenção referem-se aos compostos compreendendo estruturas de piranosil e/ou furanosil galactose ligadas a um espaçador de "A-M" no carbono anomérico da piranosila e/ou furanosila.

[0099] Em algumas modalidades, em que A-M é a representação de um espaçador de pelo menos 2 átomos compreendendo uma amida -N(-Ra)-C(=O)-, sulfonamida -N(-H)-S(=O)<sub>2</sub>-, um metiléter -C(-H<sub>2</sub>)-O- metiléster -C(=O)-O-, carbossulfona -C(-H<sub>2</sub>)-S(=O)(=O)-, fosfato -O-P(=O)(-OH)-, difosfato -O-P(=O)(-O)-O-P(=O)(-O)-, Hidrazida -N(-H)-N(-H)-, em aminoácido, ou combinações dos mesmos.

[00100] Em algumas modalidades, o espaçador de A-M compreende um espaçador de amida -N(-Ra)-C(=O)-, sulfonamida -N(-H)-S(=O)<sub>2</sub>-, um metiléter -C(-H<sub>2</sub>)-O- metiléster -C(=O)-O-, carbossulfona -C(-H<sub>2</sub>)-S(=O)(=O)-, fosfato -O-P(=O)(-OH)-, difosfato -O-P(=O)(-O)-O-P(=O)(-O)-, carbo-hidrazida -C(=O)-NH-NH-, sulfono-hidrazida -S(=O)<sub>2</sub>-NH-NH-, ou uma di-hidrazida fosfônica -P(=O)(-NH-NH<sub>2</sub>)(NH-NH-) ou qualquer combinação dos anteriores.

[00101] Em algumas modalidades, o espaçador de A-M compreende 2 ou mais átomos ligados por uma ligação única ou dupla: C-C, C=C, C-P, C-N, C-O, N-C, N-N, N=N, N-S, N-P, S-N, P-O, O-P, S-C, S-N, S-S ou combinação dos mesmos.

[00102] Em algumas modalidades, o espaçador de A-M compre-

ende ligação de PO<sub>2</sub> ou PO<sub>2</sub>-PO<sub>2</sub> ligada ao carbono anomérico e a um ou mais átomos tais como C ou N ou O ou S. Em algumas modalidades, C ou N é ligado ao carbono anomérico e PO<sub>2</sub> ou PO<sub>2</sub>-PO<sub>2</sub> é ligado ao C ou N.

[00103] Sem desejar estar ligado à teoria, A-M é a representação de um espaçador de pelo menos 2 átomos que tem maior liberdade rotacional e comprimento, desse modo fornecendo interação mais próxima e estreita com o epítipo de CRD de galectina e sítios de aminoácidos subjacentes. Espaçadores como uma amida -N(-Ra)-C(=O)-, sulfonamida -N(-H)-S(=O)<sub>2</sub>-, um metiléter -C(-H<sub>2</sub>)-O- metiléster -C(=O)-O-, carbossulfona -C(-H<sub>2</sub>)-S(=O)(=O)-, fosfato -O-P(=O)(-OH)-, difosfato -O-P(=O)(-O)-O-P(=O)(-O)-, carbo-hidrazida -C(=O)-NH-NH-, sulfono-hidrazida -S(=O)<sub>2</sub>-NH-NH-, e di-hidrazida fosfônica -P(=O)(-NH-NH<sub>2</sub>)(NH-NH-) aumentam a interação com a galectina.

[00104] Os aspectos da invenção referem-se aos compostos compreendendo estruturas de piranosil e/ou furanosil galactose ligadas às estruturas do tipo "amida" ou "sulfona" no carbono anomérico da piranosila e/ou furanosila. Como usado aqui, uma ligação de amida refere-se a uma ligação de C-N (R-C(O)-NH-R). Em algumas modalidades, a ligação de amida pode ser uma ligação de sulfonamida. Em algumas modalidades, a ligação de sulfona podem ter a fórmula geral R-S(=O)<sub>2</sub>-R'. Como usado aqui, uma ligação de amida refere-se à ligação de C-N (R-C(O)-NH-R). Em algumas modalidades, a ligação de amida pode ser uma N-SO<sub>2</sub> (ligação de sulfonamida) ou a geral R-N-S(=O)<sub>2</sub>-R'. Em algumas modalidades, a C-SO<sub>2</sub> (ligação de sulfona) pode ter a fórmula geral R-C-S(=O)<sub>2</sub>-R'.

[00105] Em algumas modalidades, substituições aromáticas específicas podem ser adicionadas ao núcleo galactose ou núcleo heteroglicosídeo para também realçar a afinidade das estruturas de piranosila e/ou furanosila ligadas à "amida". Tais substituições aromáticas

podem realçar a interação do composto com resíduos de aminoácidos (por exemplo, Arginina, Triptofano, Histidina, Ácido glutâmico etc...) compostos dos domínios de reconhecimento de carbo-hidrato (CRD) nas lectinas e, desse modo, fortalecer a especificidade de associação e ligação.

[00106] Em algumas modalidades, o composto compreende monosacarídeos, disacarídeos e oligossacarídeos de núcleo galactose ou heteroglicosídeo ligados a um átomo de "amida" ou "sulfona" no carbono anomérico da galactose ou do heteroglicosídeo.

[00107] Em algumas modalidades, o composto é um digalactosídeo assimétrico em que os dois galactosídeos são ligados por uma ou mais ligações de "amida" e/ou "sulfona". Em algumas modalidades, o composto é um digalactosídeo assimétrico, em que os dois galactosídeos são ligados por uma ou mais ligações de sulfonamida. Em algumas modalidades, o composto é um digalactosídeo assimétrico, em que os dois galactosídeos são ligados por uma ou mais ligações de "amida" e em que a "amida" é ligada ao carbono anomérico da galactose. Em algumas modalidades, o composto é um digalactosídeo assimétrico, em que os dois galactosídeos são ligados por uma ou mais ligações de "amida" e uma ou mais ligações de sulfona e em que a "amida" é ligada ao carbono anomérico da galactose. Ainda em outras modalidades, o composto pode ser um digalactosídeo assimétrico. Por exemplo, o composto pode ter diferentes substituições aromáticas ou alifáticas no núcleo galactose.

[00108] Em algumas modalidades, o composto é galactosídeo assimétrico, em que um único galactosídeo tendo uma ou mais "amida" ou "sulfona" no carbono anomérico da galactose. Em algumas modalidades, o galactosídeo tem uma ou mais "amida" ligadas ao carbono anomérico da galactose e um ou mais enxofres ligados à "amida". Em algumas modalidades, o composto pode ter diferentes substituições

aromáticas ou alifáticas no núcleo galactose.

[00109] Sem desejar estar ligado à teoria, acredita-se que os compostos que contêm a ligação de AM tornem os compostos metabolicamente estáveis enquanto mantendo as características químicas, físicas e alostéricas para interação específica com lectinas ou galectinas conhecidas reconhecer os carbo-hidratos. Em algumas modalidades, o digalactosídeo ou oligossacarídeos de galactose da invenção são metabolicamente mais estáveis do que os compostos tendo uma ligação O-glicosídica e resistentes à maior parte da digestão de galactosidade. Em algumas modalidades, o digalactosídeo ou oligossacarídeos de galactose da invenção são metabolicamente mais estáveis do que os compostos tendo uma ligação S-glicosídica.

[00110] Os aspectos da invenção referem-se aos compostos tendo com base em estrutura de galactosídeo com ligação em ponte tipo "amida" [AM] à outra galactose, ciclo-hexano de hidroxila, porção aromática, grupo alquila, arila, amina ou amida.

[00111] Como usado aqui, o termo "grupo alquila" destina-se a compreender de 1 a 12 átomos de carbono, por exemplo, de 1 a 7 ou 1 a 4 átomos de carbono. Em algumas modalidades, um grupo alquila pode ser uma cadeia linear ou ramificada. Em algumas modalidades, um grupo alquila pode também formar um ciclo compreendendo de 3 a 7 átomos de carbono, preferivelmente 3, 4, 5, 6, ou 7 átomos de carbono. Desse modo, alquila compreende qualquer um de metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, pentila, isopentila, 3-metilbutila, 2,2-dimetilpropila, n-hexila, 2-metilpentila, 2,2-dimetilbutila, 2,3-dimetilbutila, n-heptila, 2-metil-hexila, 2,2-dimetilpentila, 2,3-dimetilpentila, ciclopropila, ciclobutila, ciclo-pentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, e 1-metilciclopropila.

[00112] Como usado aqui, o termo "grupo alquenila" destina-se a compreender de 2 a 12, por exemplo, 2 a 7 átomos de carbono. O

grupo alquenila compreende pelo menos uma ligação dupla. Em algumas modalidades, o grupo alquenila abrange qualquer um de vinila, alila, but-1-enila, but-2-enila, 2,2-dimetiletênica, 2,2-dimetilprop-1-enila, pent-1-enila, pent-2-enila, 2,3-dimetilbut-1-enila, hex-1-enila, hex-2-enila, hex-3-enila, prop-1,2-dienila, 4-metil-hex-1-enila, cicloprop-1-enila, e outros.

[00113] Como usado aqui, o termo "grupo alcóxi" refere-se a um grupo alcóxi contendo de 1 a 12 átomos de carbono, que pode incluir um ou mais átomos de carbono insaturados. Em algumas modalidades, o grupo alcóxi contém de 1 a 7 ou 1 a 4 átomos de carbono, que pode incluir um ou mais átomos de carbono insaturados. Desse modo, o termo "grupo alcóxi" abrange um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo propóxi, um grupo isopropóxi, um grupo n-butóxi, um grupo sec-butóxi, grupo terc-butóxi, grupo pentóxi, grupo isopentóxi, grupo 3-metilbutóxi, grupo 2,2-dimetilpropóxi, n-hexóxi, 2-metilpentóxi, grupo 2,2-dimetilbutóxi, 2,3-dimetilbutóxi, n-heptóxi, grupo 2-metilhexóxi, grupo 2,2-dimetilpentóxi, grupo 2,3-dimetilpentóxi, grupo ciclopropóxi, grupo ciclobutóxi, grupo ciclopentilóxi, grupo ciclohexilóxi, grupo cicloheptilóxi, e grupo 1-metilciclopropilóxi.

[00114] Como usado aqui, o termo "grupo arila" destina-se a compreender de 4 a 12 átomos de carbono. O referido grupo arila pode ser um grupo fenila ou um grupo naftila. Os grupos acima mencionados podem naturalmente ser substituídos com quaisquer outros substituintes conhecidos dentro da técnica de química orgânica. Os grupos podem também ser substituídos com dois ou mais dos referidos substituintes. Exemplos de substituintes são grupos halogênio, alquila, alquenila, alcóxi, nitro, sulfo, amino, hidróxi, e carbonila. Substituintes de halogênio podem ser bromo, flúor, iodo, e cloro. Grupos alquila são como acima definido contendo de 1 a 7 átomos de carbono. Alquenila são como definido acima contendo de 2 a 7 átomos de carbono, pre-

ferivelmente 2 a 4. Alcóxi é como definido abaixo contendo 1 a 7 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 4 átomos de carbono, que pode conter um átomo de carbono insaturado. Combinações de substituintes podem estar presentes tal como trifluorometila.

[00115] Como usado aqui, o termo "grupo heteroarila" destina-se a compreender qualquer grupo arila compreendendo de 4 a 18 átomos de carbono, em que pelo menos um átomo do anel é um heretoátomo, isto é, não um carbono. Em algumas modalidades, o grupo heteroarila pode ser um grupo piridina ou indol.

[00116] Os grupos acima mencionados podem ser substituídos com quaisquer outros substituintes conhecidos dentro da técnica de química orgânica. Os grupos podem também ser substituídos com dois ou mais dos substituintes. Exemplos de substituintes são grupos halogênio, alcóxi, nitro, sulfio, amino, hidróxi e carbonila. Substituintes de halogênio podem ser bromo, flúor, iodo, e cloro. Grupos alquila são como acima definido contendo de 1 a 7 átomos de carbono. Alquenila são como definido acima contendo de 2 a 7 átomos de carbono, por exemplo, 2 a 4. Alcóxi é como definido abaixo contendo 1 a 7 átomos de carbono, por exemplo, 1 a 4 átomos de carbono, que pode conter um átomo de carbono insaturado. Em algumas modalidades, os substituintes podem compreender:

a) um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos, um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo carbóxi, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo carbóxi, um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo amino, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo amino, um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos substituído tanto com um grupo amino quanto um grupo carbóxi, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído tanto com um grupo

amino quanto um grupo carbóxi, e um grupo alquila substituído com um ou mais halogênios. Halogênios podem ser um grupo flúor, cloro, bromo ou iodo.

b) um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo amino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído,

c) um grupo naftila, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo amino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído; e

d) um grupo heteroarila, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo heteroarila substituído com pelo

menos um grupo sulfo, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo amino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído;

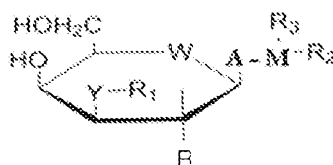
e) sacarídeo; um sacarídeo substituído, D-galactose, D-galactose substituída, D-galactose substituída com C3-[1,2,3]-triazol-1-ila, hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo arila, um grupo heteroarila, e um heterociclo e derivados, um grupo amino, um grupo amino substituído, grupo animino, ou um grupo imino substituído.

[00117] Em que NRx é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo arila, um grupo heteroarila, e um heterociclo.

[00118] Como usado aqui, o termo "grupo alcóxi" refere-se a um grupo alcóxi contendo de 1 a 7 átomos de carbono, que pode incluir um ou mais átomos de carbono insaturados. Em algumas modalidades, o grupo alcóxi contém de 1 a 4 átomos de carbono, que pode incluir um ou mais átomos de carbono insaturados. Desse modo, o termo "grupo alcóxi" abrange um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo propóxi, um grupo isopropóxi, um grupo n-butóxi, um grupo sec-butóxi, grupo terc-butóxi, grupo pentóxi, grupo isopentóxi, grupo 3-metilbutóxi, grupo 2,2-dimetilpropóxi, n-hexóxi, 2-metilpentóxi, grupo 2,2-dimetilbutóxi, 2,3-dimetilbutóxi, n-heptóxi, grupo 2-metil-hexóxi, grupo 2,2-dimetilpentóxi, grupo 2,3-dimetilpentóxi, grupo ciclopropóxi, grupo ciclobutóxi, grupo ciclopentilóxi, grupo ciclo-hexilóxi, grupo ciclo-heptilóxi, e grupo 1-metilciclopropilóxi.

Composto monomérico

[00119] Em algumas modalidades, o composto ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo tem a Fórmula 1



em que A é independentemente selecionado do grupo que consiste em NRa, CRb, PRc, em aminoácido,

em que M é independentemente selecionado do grupo que consiste em NRa, CRb, PRc, ORd, SRe aminoácido, e derivados de hidrocarbonetos hidrofóbicos incluindo substituições heterocíclicas de 3 ou mais átomos,

em que Ra é selecionado do grupo que consiste em H, H2, CH3, COOH, NH2, COMe, halogênio e combinações dos mesmos,

em que Rb é selecionado do grupo que consiste em H, H2, O, OH, CH3, COOH, NH2, COMe, halogênio e combinações dos mesmos,

em que Rc é selecionado do grupo que consiste em O2, PO2, OH, halogênio e combinações dos mesmos,

em que Rd é selecionado do grupo que consiste em H, CH3, an combinações dos mesmos,

em que Re é selecionado do grupo que consiste em OH, O2, S, halogênio e combinações dos mesmos,

em que B é OH, NH2, NHAc, ou NH-alquila, em que um grupo alquila compreende de 1 a 18 carbonos,

em que W é selecionado do grupo que consiste em O, S, CH2, NH, e Se,

em que Y é selecionado do grupo que consiste em O, S, NH, CH2, Se, S, P, aminoácido, e derivados de hidrocarbonetos hidro-

fóbicos lineares e hidrofóbicos cíclicos incluindo substituições heterocíclicas de peso molecular de cerca de 50-200 D e combinações dos mesmos,

em que  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, O<sub>2</sub>, CO, NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, SO, PO<sub>2</sub>, PO, CH<sub>3</sub>, hidrocarboneto linear, e hidrocarboneto cíclico, e

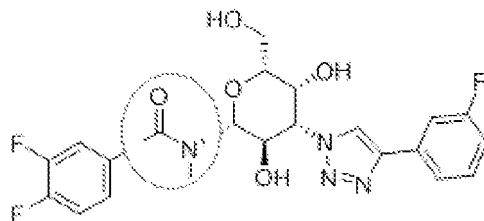
em que o hidrocarboneto é um de a) um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos, um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo carbóxi, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo carbóxi, um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo amino, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo amino, um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos substituído tanto com um grupo amino quanto um grupo carbóxi, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído tanto com um grupo amino quanto um grupo carbóxi, e um grupo alquila substituído com um ou mais halogênios, b) um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo amino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído, c) um grupo naftila, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo naftila substituído

com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo amina, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído, d) um grupo heteroarila, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo amina, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído, e e) um sacarídeo, um sacarídeo substituído, D-galactose, Desoxigalactose, D-Galctose substituída, D-galactose substituída com C3-[1,2,3]-triazol-1-ila, hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alque- nila, um grupo arila, um grupo heteroarila, e um heterociclo e deriva- dos, um grupo amina, um grupo amina substituído, um grupo imino, ou um grupo imino substituído.

[00120] Em algumas modalidades, em que A-M representa um es- paçador de pelo menos 2 átomos compreendendo uma amida -N(-Ra)- C(=O)-, sulfonamida -N(-H)-S(=O)<sub>2</sub>-, um metiléter -C(-H<sub>2</sub>)-O- metilés- ter -C(=O)-O-, carbossulfona -C(-H<sub>2</sub>)-S(=O)(=O)-, fosfato -O-P(=O)(-

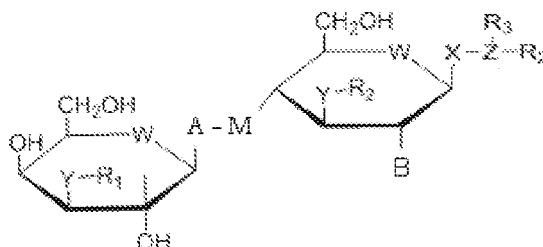
OH)-, difosfato -O-P(=O)(-O)-O-P(=O)(-O)-, Hidrazida -N(-H)-N(-H)-, aminoácido, ou combinações dos mesmos,

[00121] Em algumas modalidades, o composto has the general fórmula (1), em que AM--R1 é por exemplo, N'-metilamida-3,4-difluorobenzeno, em que Y-R1 é triazol-3-fluorobenzeno



### Compostos diméricos

[00122] Em algumas modalidades, o composto é um composto de cicloalcanos poli-hidroxilados diméricos.



[00123] Em algumas modalidades, o composto ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo tem a Fórmula 2:

em que A-M é a representação de um espaçador de pelo menos 2 átomos compreendendo uma amida -N(-Ra)-C(=O)-, sulfonamida -N(-H)-S(=O)<sub>2</sub>-, um metiléter -C(-H<sub>2</sub>)-O- metiléster -C(=O)-O-, carbossulfona -C(-H<sub>2</sub>)-S(=O)(=O)-, fosfato -O-P(=O)(-OH)-, difosfato -O-P(=O)(-O)-O-P(=O)(-O)-, carbo-hidrazida -C(=O)-NH-NH-, sulfono-hidrazida -S(=O)<sub>2</sub>-NH-NH-, Hidrazida -N(-H)-N(-H)-, di-hidrazida fosfônica -P(=O)(-NH-NH<sub>2</sub>)(NH-NH-) ou combinações dos mesmos,

em que A é independentemente selecionado de NR<sub>a</sub>, CR<sub>b</sub>, PR<sub>c</sub>, em aminoácido,

em que M é independentemente selecionado de NRa, CRb, PRc, ORd, SRe aminoácido, e derivados de hidrocarbonetos hidrofóbicos incluindo substituições heterocíclicas de 3 ou mais átomos,

em que Ra é selecionado do grupo que consiste em H, H2, CH3, COOH, NH2, COMe, halogênio e combinações dos mesmos,

em que Rb é selecionado do grupo que consiste em H, H2, O, OH, CH3, COOH, NH2, COMe, halogênio e combinações dos mesmos,

em que Rc é selecionado do grupo que consiste em O2, PO2, OH, halogênio e combinações dos mesmos,

em que Rd é selecionado do grupo que consiste em H, CH3, e combinações dos mesmos,

em que Re é selecionado do grupo que consiste em OH, O2, S, halogênio e combinações dos mesmos,

em que B é OH, NH2, NHAc, ou NH-alquila, de 1 a 18 carbonos,

em que W é selecionado do grupo que consiste em O, S, CH2, NH, ou Se,

Em que X é selecionado do grupo que consiste em O, N, S, CH2, NH, e PO2,

em que Y e Z são selecionados do grupo que consiste em O, S, C, NH, CH2, Se, S, P, aminoácido, e derivados de hidrocarbonetos hidrofóbicos lineares e hidrofóbicos cíclicos incluindo substituições heterocíclicas de peso molecular de cerca de 50-200 D e combinações dos mesmos,

em que R1, R2, R3, são independentemente selecionados do grupo que consiste em CO, O2, SO2, SO, PO2, PO, CH, Hidrogênio, hidrocarboneto linear hidrofóbico, e hidrocarboneto cíclico hidrofóbico, em que o hidrocarboneto é um de:

a) um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos, um grupo

alquenila de pelo menos 3 carbonos, um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo carbóxi, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo carbóxi, um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo amino, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo amino, um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos substituído tanto com um grupo amino quanto um grupo carbóxi, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído tanto com um grupo amino quanto um grupo carbóxi, e um grupo alquila substituído com um ou mais halogênios;

b) um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo amino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído,

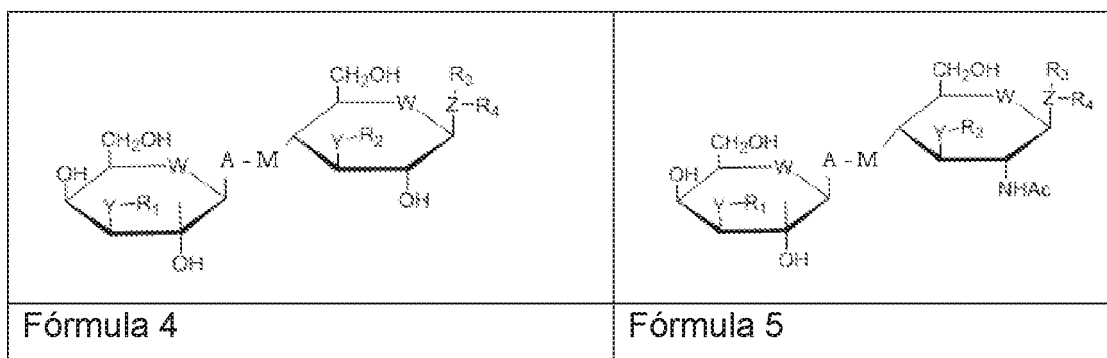
c) um grupo naftila, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo amino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo naftila sub-

substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído; e

d) um grupo heteroarila, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo sulfato, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo amino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído.

e) sacarídeo, um sacarídeo substituído, D-galactose, D-galactose substituída, D-galactose substituída com C3-[1,2,3]-triazol-1-ila, hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo arila, um grupo heteroarila, e um heterociclo e derivados; um grupo amino, um grupo amino substituído, um grupo imino, ou um grupo imino substituído.

[00124] Em algumas modalidades, o composto tem as fórmulas gerais abaixo



[00125] Em que A-M é uma amida, sulfato, sulfonamida, um éster de carbono e/ou inclui um derivado de arila como estrutura de AM-

benzeno-AM (Exemplo 14, Esquema 6).

[00126] Em que W é selecionado do grupo que consiste em O, N, S, CH<sub>2</sub>, NH, e Se;

[00127] Em que Y e Z são selecionados do grupo que consiste em O, S, C, NH, CH<sub>2</sub>, NR, Se, ou Aminoácido.

[00128] Em que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, e R<sub>4</sub> (R<sub>x</sub>) são independentemente selecionados do grupo que consiste em CO, SO<sub>2</sub>, SO, PO<sub>2</sub>, PO, CH, Hidrogênio, hidrofóbico linear e cíclico incluindo substituições heterocíclicas de peso molecular de 50-200 D incluindo, porém não limitados a:

a) um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos, um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo carbóxi, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo carbóxi, um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo amino, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo amino, um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos substituído tanto com um grupo amino quanto um grupo carbóxi, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído tanto com um grupo amino quanto um grupo carbóxi, e um grupo alquila substituído com um ou mais halogênios;

b) um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo amino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo fenila substituído

com pelo menos um grupo carbonila e um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído,

c) um grupo naftila, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo amino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído; e

d) um grupo heteroarila, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo amino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído.

e) sacarídeo, um sacarídeo substituído, D-galactose, D-galactose substituída, D-galactose substituída com C3-[1,2,3]-triazol-1-ila, hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo arila, um grupo heteroarila, e um heterociclo e derivados; um grupo amino, um grupo amino substituído, grupo animino, ou um grupo imino sub-

stituído.

[00129] Rx é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo arila, um grupo heteroarila, e um heterociclo.

[00130] Como usado aqui, o termo "grupo alquila" refere-se a um grupo alquila contendo de 1 a 7 átomos de carbono, que pode incluir um ou mais átomos de carbono insaturados. Em algumas modalidades um grupo alquila contém de 1 a 4 átomos de carbono, que pode incluir um ou mais átomos de carbono insaturados. Os átomos de carbono em um grupo alquila podem formar uma cadeia linear ou ramificada. Os átomos de carbono no referido grupo alquila podem também formar um ciclo contendo 3, 4, 5, 6, ou 7 átomos de carbono. Desse modo, o termo "grupo alquila" usado aqui abrange metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, pentila, isopentila, 3-metilbutila, 2,2-dimetilpropila, n-hexila, 2-metilpentila, 2,2-dimetilbutila, 2,3-dimetilbutila, n-heptila, 2-metil-hexila, 2,2-dimetilpentila, 2,3-dimetilpentila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, e 1-metilciclopropila.

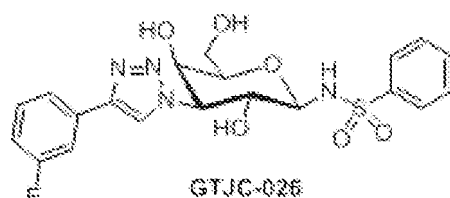
[00131] Sem desejar estar ligado à teoria, os compostos ligados com base em galactose-amida ou sulfo descritos aqui têm uma estabilidade realçada, visto que sua estrutura é menos propensa à hidrólise (metabolismo) e oxidação, por exemplo, anel aromático sem substituições, Sistemas de carbobo-oxigênio, sistema de carbono-nitrogênio, etc.

#### Rotina sintética

[00132] Os compostos desta invenção podem ser preparados pelos seguintes métodos e procedimentos gerais. Deve ser apreciado que onde condições de processo típicas ou preferidas (por exemplo, temperaturas de reação, tempos, relações molares de reagentes, solventes, pressões, pH etc) são fornecidas, outras condições de proces-

so podem também ser usadas, a menos que de outro modo estabelecido. Condições de reação ideais podem variar com os reagentes, reagentes particulares usados e pH etc., porém tais condições podem ser determinadas por alguém versado na técnica por procedimentos de otimização de rotina.

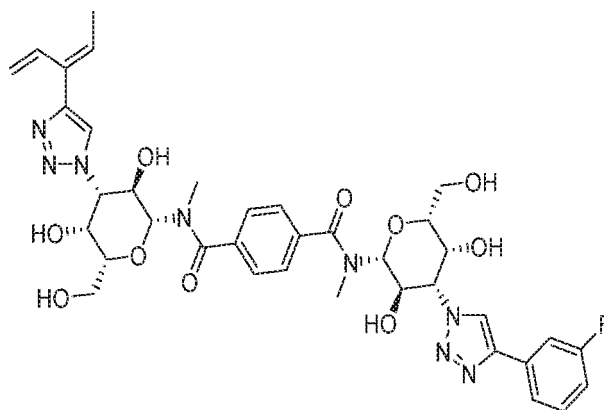
[00133] Em algumas modalidades, os compostos foram sintetizados usando as rotinas sintéticas como fornecido no Exemplo 14 e mostradas na FIG. 4.



[00134] Por exemplo, o composto G631 (a Galactossulfonamida, GTJC-026) foi preparado como mostrado na Exemplo 14 Esquema 11 (como mostrado na FIG. 4).

[00135] Em algumas modalidades, os compostos de di-galactomidas foram sintetizados usando as rotinas sintéticas como fornecido no Exemplo 14 Esquema 6 e mostrados na FIG. 4.

[00136] Por exemplo, o composto G637 (uma di-galactomida com ligação de arilamida, GTJC-013-12) foi preparado como mostrado na Exemplo 14 Esquema 6 e mostrado na FIG. 4.



### Composições farmacêuticas

[00137] Os aspectos da invenção referem-se ao uso dos compostos descritos aqui para a fabricação de medicamentos.

[00138] Os aspectos da invenção referem-se a uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais dos compostos descritos aqui. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas compreendem um ou mais dos seguintes: adjuvante, diluente, excipiente e veículo farmacêuticamente aceitável.

[00139] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreendendo um composto descrito aqui pode ser adaptada para administração oral, intravenosa, tópica, intraperitoneal, nasal, bucal, sublingual ou subcutânea, ou para administração por meio do trato respiratório na forma de, por exemplo, um aerossol ou um pó fino suspenso no ar, ou, para administração por meio do olho, intraocularmente, intravitreamente ou cornealmente.

[00140] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreendendo um composto descrito aqui pode estar na forma de, por exemplo, comprimidos, cápsulas, pós, soluções para injeção, soluções para vaporização, pomadas, emplastos transdérmicos ou supositórios.

### Métodos de tratamento

[00141] Alguns aspectos da invenção referem-se ao uso dos compostos descritos aqui ou a composição descrita aqui para uso no tratamento de um distúrbio relacionado à ligação de uma galectina a um ligante. Em algumas modalidades, galectina é galectina-3.

[00142] Alguns aspectos da invenção referem-se ao método de tratamento de vários distúrbios que se relacionam com a ligação da galectina a um ligante. Em algumas modalidades, os métodos compreendem administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto

descrito aqui. Em algumas modalidades, o indivíduo em necessidade do mesmo é um humano tendo níveis elevados de galectina-3. Os níveis de galectina, por exemplo, galectina-3 podem ser quantificados usando quaisquer métodos conhecidos na técnica.

[00143] Em algumas modalidades, o distúrbio é um distúrbio inflamatório, por exemplo, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, esclerose múltipla, Lúpus eritematoso sistêmico, colite ulcerativa.

[00144] Em algumas modalidades, o distúrbio é fibrose, por exemplo, fibrose hepática, fibrose pulmonar, fibrose renal, fibrose cardíaca ou fibrose de qualquer órgão comprometendo a função normal do órgão.

[00145] Em algumas modalidades, o distúrbio é câncer.

[00146] Em algumas modalidades, o distúrbio é uma doença autoimune tal como artrite reumatoide e esclerose múltipla.

[00147] Em algumas modalidades, o distúrbio é doença cardíaca ou insuficiência cardíaca.

[00148] Em algumas modalidades, o distúrbio é um distúrbio metabólico, por exemplo, diabetes.

[00149] Em algumas modalidades, o distúrbio relacionado é angiogênese patológica, tal como angiogênese ocular, doenças ou condições associadas com angiogênese ocular e câncer.

[00150] Em algumas modalidades, os compostos da invenção compreendem estruturas de piranosila e/ou furanosila conjugadas através de uma ligação tipo amida ou sulfonamida às substituições orgânicas e são designadas como "Galactoamidas" e/ou "Galactossulfonamidas" com as estruturas gerais R'-Gal-AM-R" onde a "AM" é uma ligação tipo "amida" ou "sulfonamida" com R' e R" são substituintes orgânicos.

[00151] Em algumas modalidades, o composto compreende de estruturas de galactose funcional tipo piranosila e/ou furanosila ligadas

através do carbono anomérico da piranosila e/ou furanosila por ligação tipo "AM" a um substituinte orgânico. Como usado aqui, uma ligação de "AM" não está limitada a simples amida e podem ser qualquer uma das seguintes ligações: ligador de N'-metilamida, sulfonamida, C-amida, O-Succinimida, Aceto-hidrazida, bemetil amida, N-etilbenzeno-amida, N-etilamida, N-metoxipropano-amida, N-metoxipropanol-amida, metil-enxofre ou sulfona ou quaisquer combinações dos anteriores.

[00152] Em algumas modalidades, os substituintes orgânicos são substituições aromáticas específicas ligadas ao núcleo Galactose ou ao ligador "AM" do carbono anomérico das estruturas de piranosila e/ou furanosila. Tais substituições aromáticas podem realçar a interação do composto com resíduos de aminoácidos (por exemplo, Arginina, Triptofano, Histidina, Ácido glutâmico etc...), compostos dos domínios de reconhecimento de carbo-hidrato (CRD) nas lectinas ou com resíduos de aminoácidos na vizinhança do CRD e, desse modo, fortalece a associação e especificidade de ligação.

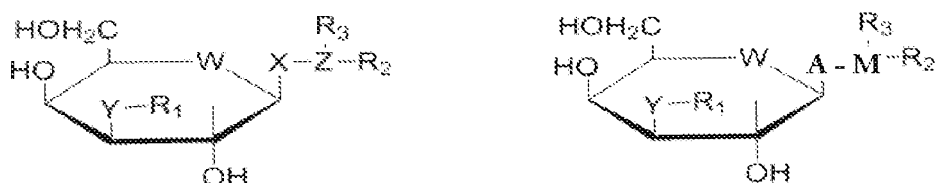
[00153] Em algumas modalidades, os substituintes orgânicos compreendem monossacarídeos, dissacarídeos, oligossacarídeos ou um heteroglicosídeo tal como carbo-hidratos de imunoaçúcar ou tioaçúcar com átomos de nitrogênio ou enxofre substituindo o oxigênio e ligados a um ligador de "amida" no carbono anomérico do núcleo galactose.

[00154] Em algumas modalidades, o composto é um digalactosídeo assimétrico, em que os dois galactosídeos são ligados por ligador de "amida". Ainda em outras modalidades, o composto pode ser compreendido de carbo-hidratos assimétricos. Por exemplo, cada um dos galactosídeos pode ter diferentes substituições aromáticas ou alifáticas ou derivados de heteroátomos da galactose onde o oxigênio C5 é substituído com S (5-Tio-D-Galactose) ou N (5-imino-D-Galactose).

[00155] Sem desejar estar ligado à teoria, acredita-se que os compostos contendo um ligador com base em "amida" contendo moléculas

torne os compostos metabolicamente estáveis enquanto mantendo as características químicas, físicas e alostéricas para interação específica com lectinas ou galectinas conhecidas reconhecer os carbo-hidratos. Em algumas modalidades, a galactoamida e a galactossulfonamida da invenção são metabolicamente mais estáveis do que os compostos tendo uma ligação O-glicosídica.

[00156] O aspecto da invenção refere-se a um composto ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo:



em que X é NH, NCH<sub>2</sub>, SNH, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, COH, Se, ou aminoácido,

em que Z é independentemente selecionado de uma ligação que consiste em C, NH, O, S, SO<sub>2</sub>, COH, Se para criar uma ligação tipo amida "AM", por exemplo, ligação de amida, N'-metilamida, sulfonamida, carbossulfona, Sulfonato, aceto-hidrazida às substituições R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub>,

em que W é selecionado do grupo que consiste em O, N, S, CH<sub>2</sub>, NH, e Se;

em que Y é selecionado do grupo que consiste em O, S, C, NH, CH<sub>2</sub>, Se, em aminoácido;

em que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, e R<sub>4</sub> são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, CO, SO<sub>2</sub>, SO, PO<sub>2</sub>, PO, CH, e hidrocarbonetos hidrofóbicos lineares e cíclicos incluindo substituições heterocíclicas de peso molecular de cerca de 50-200 D.

[00157] Em algumas modalidades, a ligação de AM compreende ligação de Se ou Se-Se e um ou mais átomos tais como C ou N. Em algumas modalidades, Se pode estar diretamente ligado ao carbono

anomérico e ligado ao C, N ou O. Em algumas modalidades, Se pode estar na segunda posição e C ou N são ligados ao carbono anomérico.

[00158] Em algumas modalidades, os hidrocarbonetos hidrofóbicos lineares e cíclicos podem compreender um de: a) um grupo alquila de pelo menos 4 carbonos, um grupo alquenila de pelo menos 4 carbonos, um grupo alquila de pelo menos 4 carbonos substituído com um grupo carbóxi, um grupo alquenila de pelo menos 4 carbonos substituído com um grupo carbóxi, um grupo alquila de pelo menos 4 carbonos substituído com um grupo amino, um grupo alquenila de pelo menos 4 carbonos substituído com um grupo amino, um grupo alquila de pelo menos 4 carbonos substituído tanto com um grupo amino quanto um grupo carbóxi, um grupo alquenila de pelo menos 4 carbonos substituído tanto com um grupo amino quanto um grupo carbóxi, e um grupo alquila substituído com um ou mais halogênios, b) um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo amino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído, c) um grupo naftila, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo

amino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído, d) um grupo heteroarila, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo amino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído, e e) um sacarídeo, um sacarídeo substituído, D-Galactose, D-Galactose substituída, D-Galactose substituída com C3-[1,2,3]-triazol-1-ila, hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo arila, um grupo heteroarila, e um heterociclo e derivados; um grupo amino, um grupo amino substituído, um grupo imino, ou um grupo imino substituído.

### EXEMPLOS

Exemplo 1: Inibição de composto de ligação de galectina aos ligantes fisiológicos

[00159] As proteínas de galectina, incluindo, porém não limitadas às, galectina-3 e galectina-1, têm múltiplos ligantes biologicamente relevantes em espécies mamíferas, incluindo, porém não limitadas a, roedores, primatas e humanos. As galectinas são proteínas de ligação

de carbo-hidrato que se ligam às glicoproteínas com açúcares contendo  $\beta$ -galactosídeo. O resultado de ligação das proteínas de galectina a estes ligantes resulta em uma infinidade de efeitos biológicos em e sobre as células e nos tecidos e organismos inteiros, incluindo a regulação da sobrevivência e sinalização celular, influenciando o crescimento celular e a quimiotaxia, interferindo na secreção de citocinas, mediando interações célula-célula e célula-matriz ou influenciando a progressão do tumor e metástase. Adicionalmente, mudanças na expressão normal das proteínas de galectina são responsáveis pelos efeitos patológicos em múltiplas doenças, incluindo, porém não limitadas às, doenças inflamatórias, fibróticas e neoplásicas. (veja, FIGS 8B, 9)

[00160] Para analisar a atividade funcional de galectina-3 e neutralizar os efeitos dos compostos da invenção, anticorpos monoclonais específicos foram selecionados e ensaio analítico usando um formato ELISA foi desenvolvido como ilustrado na FIG. 5A. A comparação inibitória deste ELISA com base em anticorpos com a inibição de Integrina  $\alpha$ 5 $\beta$ 1 a galectina-3 tem bom fator de regressão melhor do que 0,95 como apresentado na FIG. 7A e FIG. 7B.

[00161] Os compostos descritos aqui são projetados para ligar-se ao domínio de reconhecimento de carbo-hidrato das proteínas de galectina, incluindo, porém não limitados às galectina-3, e romper as interações com ligantes biologicamente relevantes. Eles se destinam a inibir a função das proteínas de galectina que pode estar envolvida nos processos patológicos em níveis normais de expressão ou em situações onde elas são aumentadas acima dos níveis fisiológicos.

[00162] Alguns dos ligantes para as proteínas de galectina que são importantes na função celular normal e patologia em doença incluem, porém não estão limitados a, TIM-3 (Imunoglobulina mucina-3 de célula T), CD8, receptor de célula T, integrinas, proteína de ligação de galectina-3, receptores de TGF- $\beta$ , lamininas, fibronectinas, BCR (receptor

de célula B, CTLA-4 (proteína 4 associada com linfócito T citotóxico), EGFR (Receptor de fator de crescimento epidérmico), FGFR (receptor de fator de crescimento de fibroblasto), GLUT-2 (transportador de glicose), IGFR (receptor de fator de crescimento semelhante à insulina), várias interleucinas, LPG (lipofosfoglican), MHC (complexo de histocompatibilidade maior), PDGFR (receptor de fator de crescimento derivado de plaqueta), TCR (receptor de célula T), TGF- $\beta$  (fator  $\beta$  de crescimento transformante), TGF $\beta$ R (receptor de fator  $\beta$  de crescimento transformante), CD98, antígeno de Mac3 (Proteína de membrana associada com lisossoma 2 (LAMP2) também conhecida como CD107b (Grupamento de Diferenciação 107b)).

[00163] Foram realizados experimentos para avaliar a interação física das proteínas de galectina com estes vários ligantes biológicos mediando as funções celulares. Os experimentos foram projetados para avaliar a interação entre os vários ligantes de galectina-3 e determinar se os compostos descritos aqui são capazes de inibir estas interações, como o formato de ensaio analítico mostrado na FIG. 5B.

[00164] Usando este formato de ensaios, os compostos descritos aqui inibem a interação das proteínas de galectina com seus ligantes, incluindo, porém não limitados às, várias moléculas de integrina ( $\alpha$ V $\beta$ 3,  $\alpha$ V $\beta$ 6,  $\alpha$ M $\beta$ 2,  $\alpha$ 2 $\beta$ 3, e outros) com seu IC50 na faixa de cerca de 5 nM a cerca de 40  $\mu$ M. Em algumas modalidades, the IC50 é cerca de from 5 nM a cerca de 20 nM. Em algumas modalidades, o IC50 é de cerca de 5 nM a cerca de 100 nM. Em algumas modalidades, o IC50 é de cerca de 10 nM a cerca de 100 nM. Em algumas modalidades, o IC50 é de cerca de 50 nM a cerca de 5  $\mu$ M. Em algumas modalidades, o IC50 é de cerca de 0.5  $\mu$ M a cerca de 10  $\mu$ M. Em algumas modalidades, o IC50 é de cerca de 5  $\mu$ M a cerca de 40  $\mu$ M como listado na FIG. 7A e FIG. 7B). Outros exemplos do efeito de inibição de compostos exemplares da invenção de interação de Galectina-3 com Integrina

amB2 são mostradas na FIG. 8B e da inibição de galectina-3 com integrina aVM6 são mostradas na FIG. 9.

Exemplo 2: Inibição de ligação de composto de galectina às sondas rotuladas

[00165] Sondas rotuladas com fluoresceína foram desenvolvidas, que se ligam à galectina-3 e outras proteínas da galectina e estas sondas foram usadas para estabelecer ensaios que medem a afinidade de ligação de ligantes para as proteínas da galectina usando polarização por fluorescência (Sörme P, *et al.* Anal Biochem. 1 de Novembro de 2004;334(1):36-47).

[00166] Os compostos descritos aqui avidamente se ligam à galectina-3, bem como outras proteínas de galectina, usando este formato de ensaio (FIG. 6B) e substitui a sonda com alta afinidade, com seu IC50 (concentração em 50% de inibição) dentre cerca de 5 nM a cerca de 40 µM. Em algumas modalidades, o IC50 é cerca de 5 nM a cerca de 20 nM. Em algumas modalidades, o IC50 é de cerca de 5 nM a cerca de 100 nM. Em algumas modalidades, o IC50 é de cerca de 10 nM a cerca de 100 nM. Em algumas modalidades, o IC50 é de cerca de 50 nM a cerca de 5 µM. Em algumas modalidades, o IC50 é de cerca de 0,5 µM a cerca de 10 µM. Em algumas modalidades, o IC50 é de cerca de 5 µM a cerca de 40 µM.

[00167] Compostos exemplares da invenção foram sintetizados (FIG 4) e mostraram uma atividade inibitória no ensaio de polarização fluorescente (FIG. 8A).

Exemplo 3: Inibição de ligação de composto de galectina usando ensaio de FRET

[00168] Ensaios de FRET (transferência de energia por ressonância fluorescente) foram desenvolvidos para avaliar a interação das proteínas de galectina, incluindo, porém não limitadas à, galectina-3, com uma sonda rotulada com modelo fluorescente (veja, FIG. 6A).

Usando este ensaio, os compostos descritos aqui avidamente se ligam à galectina-3, bem como outras proteínas de galectina, usando este ensaio e substitui a sonda com alta afinidade, com seu IC50 (concentração em 50% de inibição) dentre cerca de 5 nM a cerca de 40 µM. Em algumas modalidades, o IC50 é cerca de 5 nM a cerca de 20 nM. Em algumas modalidades, o IC50 é de cerca de 5 nM a cerca de 100 nM. Em algumas modalidades, o IC50 é de cerca de 10 nM a cerca de 100 nM. Em algumas modalidades, o IC50 é de cerca de 50 nM a cerca de 5 µM. Em algumas modalidades, o IC50 é de cerca de 0,5 µM a cerca de 10 µM. Em algumas modalidades, o IC50 é de cerca de 5 µM a cerca de 40 µM.

Exemplo 4: Ligação do composto aos resíduos de aminoácido nas proteínas de galectina

[00169] Espectroscopia de RMN heteronuclear é usada para avaliar a interação dos compostos descritos aqui com moléculas de galectina, incluindo, porém não limitada à, galectina-3, para avaliar a interação de resíduos na molécula de galectina-3.

[00170] Gal-3 uniformemente rotulada com <sup>15</sup>N é expressa em células competentes BL21 (DE3) (Novagen), cultivada em meios mínimos, purificada sobre uma coluna de afinidade de lactose, e fracionada em uma coluna de filtragem de gel, como anteriormente descrito para a produção de Gal-1 (Nesmelova IV, Pang M, Baum LG, Mayo KH. 1H, 13C, and 15N backbone and side-chain chemical shift assignments for the 29 kDA human galectin-1 protein dimer. *Biomol NMR Assign* Dezembro de 2008;2(2):203-205).

[00171] Gal-3 uniformemente rotulada com <sup>15</sup>N é dissolvida em uma concentração de 2 mg/ml em tampão de fosfato de potássio a 20 mM em pH 7,0, preparado usando uma mistura de H<sub>2</sub>O a 95%/D<sub>2</sub>O a 5%. Experimentos de RMN de HSQC de <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N são usados para investigar uma série de compostos descritos aqui. Atribuições de ressonância de

$^1\text{H}$  e  $^{15}\text{N}$  para Gal-3 humana recombinante foram anteriormente reportadas ( Ippel H, *et al.* (1)H, (13)C, and (15)N backbone and side-chain chemical shift assignments for the 36 proline-containing, full length 29 kDA human chimera-type galectin-3. *Biomol NMR Assign*, Abril de 2015;9(1):59-63.).

[00172] Os experimentos de RMN são realizados a 30°C em espectrômetros bruker 600 MHz, 700 MHz ou 850 MHz equipados com sondas de ressonância tripla H/C/N e unidades de gradiente de campo de pulso de eixo triplo x/y/z. Uma versão realçada pela sensibilidade ao gradiente de HSQC de  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  bidimensional é aplicada com 256 (*t*1) x 2048 (*t*2) pontos de dados complexos em dimensões de nitrogênio e próton, respectivamente. Os dados brutos são convertidos e processados usando NMRPipe e foram analisados usando NMRview.

[00173] Estes experimentos mostraram diferenças entre os compostos descritos aqui e galactose na ligação de resíduos no domínio de ligação ao carbo-hidrato de galectina-3.

Exemplo 5: Atividade celular de atividade de citocina relacionada à inibição de ligação de galectina

[00174] O Exemplo 1 descreve a capacidade dos compostos deste pedido em inibir a ligação de ligantes fisiológicos às moléculas de galectina. Nos experimentos deste exemplo, as implicações funcionais daquelas interações de ligação são avaliadas.

[00175] Uma das interações com galectina-3 que é inibida pelos compostos descritos aqui foi a de receptores de TGF- $\beta$ . Portanto, experimentos são feitos para avaliar o efeito dos compostos sobre a atividade receptora de TGR- $\beta$  em linhagens celulares. Várias linhagens celulares responsáveis por TGF- $\beta$ , incluindo, porém não limitadas às, células LX-2 e THP-1, são tratadas com TGF- $\beta$  e a resposta das células é medida observando a ativação de sistemas de segundo mensageiro, incluindo, porém não limitado à, fosforilação de várias

proteínas de SMAD intracelulares. Após estabelecer que o TGF- $\beta$  ativa os sistemas do segundo mensageiro nas várias linhagens celulares, as células são tratadas com os compostos descritos aqui. Estes experimentos mostram que estes compostos inibem as vias de sinalização de TGF- $\beta$ , confirmando que a inibição da interação de ligação descrita no Exemplo 1 tem um papel fisiológico em modelos celulares.

[00176] Ensaios celulares são também realizados para avaliar a significância fisiológica de inibição da interação de galectina-3 com várias moléculas de integrina. Estudos de interação de célula-célula são realizados usando monócitos que se ligam às células endoteliais vasculares, bem como outras linhagens celulares. O tratamento de células com os compostos descritos aqui é constatado inibir estas interações dependentes de integrina, confirmando que a inibição da interação de ligação descrita no Exemplo 1 tem um papel fisiológico em modelos celulares.

[00177] Ensaios de motilidade celular são realizados para avaliar a significância fisiológica de inibição da interação de galectina-3 com várias integrinas e outras moléculas de superfície celular definidas no Exemplo 1. Estudos celulares são realizados usando múltiplas linhagens celulares em um aparato bem separado de membrana semi-permeável. O tratamento de células com os compostos descritos aqui é constatado inibir a motilidade celular, confirmando que a inibição da interação de ligação descrita no Exemplo 1 tem um papel fisiológico em modelos celulares.

Exemplo 6: Modelo inflamatório *In vitro* (um ensaio com base em monócito)

[00178] Um modelo de polarização de macrófago é estabelecido, partindo de cultura de monócitos de THP-1 que é diferenciada em macrófagos Inflamatórios usando PMA (Phorbol 12-miristato 13-acetato) durante 2 a 4 dias. Uma vez diferenciados (macrófagos M0), os

macrófagos são induzidos com LPS ou LPS e IFN-gama para ativação de macrófago (M1) para estágio inflamatório durante 1 a 3 dias. A disposição das citocinas e quimocinas é analisada para confirmar a polarização de macrófagos derivados de THP-1 para estágio inflamatório. O impacto dos compostos de galectina-3 sobre a polarização de macrófago é avaliado primeiro monitorando a viabilidade celular usando um método colorimétrico (usando um reagente de tetrazólio) para determinar o número de células viáveis em ensaios de proliferação e citotoxicidade (Promega, O Ensaio de Proliferação Celular CellTiter 96® Aqueous One Solution que contém um novo composto de tetrazólio, [3-(4,5-dimetil-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazólio, sal interno; MTS] e um reagente de acoplamento de elétron (etanossulfato de fenazina; PES)) e estágio inflamatório avalado por uma medida quantitativa da quimocina, Proteína Quimioatraente de Monócito 1 (MCP-1/CCL2), uma proteína chave que regula a migração e infiltração de monócitos/macrófagos em processo celular de inflamação. Teste de acompanhamento quanto à expressão e secreção de outras citocinas e quimocinas é feito para induzir os compostos ativos. Os resultados são expressos em porcentagem de redução de MCP-1 como mostrado na FIG. 10A para os compostos de acordo com algumas modalidades.

[00179] Exemplo de etapas de método:

- 1) Células THP-1 foram cultivadas em meios contendo gentamicina
- 2) Células THP-1 são transferidas para cavidades em uma placa de 96 cavidades 2.000 células/cavidade durante 2 dias de incubação em meios de ensaio contendo 5 a 50 ng/ml de PMA
- 3) Diluição serial de compostos teste é feita em LPS (1-10 ng/ml) contendo meios
- 4) Para cada 100 dos compostos/solução de LPS é adi-

cionada para um volume de ensaio final de cada cavidade de 200 µl que contém também gentamicina e 5 a 20 ng/ml de PMA

5) Células são incubadas até 8 dias.

6) De dois em dois dias, as amostras de 20-60 µl são removidas para ensaios de biomarcador

7) No término, 15 µl de Promega Substrate CellTiter 96 Aqueous One Solution são preparados e adicionados a cada cavidade para monitorar a citotoxicidade (a 490 nm)

8) Para avaliação de biomarcadores celulares, as células são lavadas 1XPBS e extraídas com 200µl de tampão de lise durante 1 hora. O extrato é centrifugado durante 10 minutos e amostra de 120µl é removida da parte superior. Todas as amostras são mantidas a -70C ante o teste. (Veja, FIG 10)

#### Exemplo 7: Modelo de fibrogênese de cultura celular

[00180] Os experimentos são realizados com culturas de célula estrelada fibrogênica, incluindo, porém não limitadas às, células LX-2, para avaliar o efeito das células dos compostos aqui. As células LX-2 são ativadas em cultura usando meios desprovidos de soro e meios cravados com diferentes porcentagens de meios condicionados de célula THP-1. A ativação de células LX-2 é monitorada por vários marcadores bem definidos, incluindo, porém não limitados ao, TIMP-1. A ativação de célula LX-2 demonstrável é evidente em 24 horas após o tratamento. O tratamento de células com os compostos descritos aqui é constatado inibir a ativação, confirmando um papel fisiológico em modelos celulares.

#### Exemplo 8: Modelos de animal *in vivo* de fibrose hepática

##### Modelo de fibrose de camundongo NASH

[00181] O modelo NASH uso camundongos recém-nascidos masculinos [camundongos C57BL/6J]. A doença é induzida por uma única injeção subcutânea de solução de estreptozotocina (Sigma, St. Louis,

MO) 2 dias após o nascimento, o que induziu a diabetes. Após quatro semanas de idade, uma dieta com alto teor de gordura (HFD, 57 % de kcal de gordura) é introduzida durante 12 e até 16 semanas como demonstrado no gráfico anexo da linha do tempo. As substâncias de veículo e teste nas várias doses são administradas oralmente ou SQ ou intravenosamente semanalmente e calculadas como mg/kg de peso corporal. O cuidado de animal segue protocolos de acordo com as Diretrizes para Uso de Animal aceitas. Os animais são submetidos ao jejum durante 3 horas antes do sacrifício que é realizado por exsanguinação através de punção cardíaca direta sob anestesia com éter.

[00182] A randomização de camundongos em grupos de tratamento é feita antes de tratamento com base nos níveis de ALT de plasma e peso corporal. No mínimo 3 grupos de tratamento estão no estudo.

[00183] Grupo 1: Doze camundongos normais são alimentados com uma dieta normal *ad libitum* sem qualquer tratamento,

[00184] Grupo 2: Doze camundongos NASH são intravenosamente administrados com o veículo (cloreto de sódio a 0,9%) uma vez na semana a partir de 6 a 12 semanas de idade,

[00185] Grupo 3: Doze camundongos NASH são intravenosamente administrados com o artigo teste em veículo (cloreto de sódio a 0,9%) uma vez semanalmente a partir de 6 a 12 semanas de idade,

[00186] Os camundongos são sacrificados durante as 4 semanas de tratamento seguintes

[00187] Os compostos de selenogalactosídeo descritos aqui reduzem a fibrose hepática como medido por colágeno 10% a 80% versus o controle de veículo ou a níveis quase normais de colágeno, conforme estabelecido no grupo 1.

#### Testes Bioquímicos Gerais:

[00188] Glicose em jejum diabética é medida em amostras de

sangue inteiro usando, por exemplo, G Checker (Sanko Junyaku Co. Ltd., Japão).

[00189] Funções hepáticas são avaliadas no plasma quanto aos níveis de AST, ALT, bilirrubina total, creatinina, e TG são medidas por, por exemplo, FUJI DRY CHEM 7000 (Fuji Film, Japão).

[00190] Bioquímica hepática: Para quantificar o teor de hidroxiprolina hepática, uma medição quantitativa de teor de colágeno, amostras hepáticas congeladas (40 a 70 mg) são processadas por um método padrão de hidrólise de ácido-alcalina e teor de hidroxiprolina é normalizado para proteínas hepáticas totais.

[00191] Extratos de lipídio hepático totais são obtidos a partir dos lóbulos caudados pelo método de Folch e os níveis de TG são medidos usando o teste E de triglicerídeo (Wako, Japão).

[00192] Análises histopatológicas e imuno-histoquímicas: seções de fígado foram cortadas de blocos de parafina de tecido hepático pré-fixado em solução de Bouin e manchados com hematoxilina de Lillie-Mayer (Muto Pure Chemicals, Japão) e solução de eosina (Wako, Japão).

[00193] Para visualizar a deposição de colágeno, seções de fígado fixas de Bouin são manchadas usando solução vermelha de picro-Sirius (Waldeck GmbH & Co. KG, Alemanha). O escore de atividade de NAFLD (NAS) é também calculado de acordo com os critérios estabelecidos.

[00194] A imuno-histoquímica para SMA, F4/80, Galectina-3, CD36 e iNOS pode ser estimada a partir de cada área positiva, como indicação quanto à extensão da inflamação e fibrose.

Modelo de Fibrose/Cirrose de Rato (modelo de TAA):

[00195] Estes experimentos usam ratos *Sprague-Dawley* machos dentre 160 e 280 g obtidos do centro de pesquisa em animais (Jackson Laboratory) que são mantidos de acordo com as Diretrizes para o Cuidado e Uso de Animais de laboratório (Institute of Laboratory Ani-

mal Resources, 1996, Nat. Acad. Press) e Institutional Animal Care and Use committee (IACUC). No término dos experimentos, os animais são sacrificados sob anestesia com fenobarbital.

[00196] Após um período de aclimatização de duas semanas, um período de indução de oito semanas é iniciado, no qual todos os ratos são submetidos à injeções intraperitoneais (IP) de tioacetamida (TAA, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, EUA) de soluções estéreis dissolvidas em salina a 0,9%, administradas por injeção IP duas vezes ou três vezes semanalmente com uma dosagem semanal inicial de 450 mg/kg/wk, seguida por regime de sete semanas de 400 mg/kg/wk peso corporal. Para avaliar a progressão de fibrose, dois ratos são sacrificados nas semanas 4 e 8, e o fígado histologicamente examinado. Para desenvolver cirrose, os animais são administrados com TAA intraperitonealmente (IP) até 11 a 12 semanas, para fibrose, 8 semanas são suficientes. O tratamento é para 4 semanas, iniciando na semana 8, o grupo controle de veículo é administrado com NaCl a 0,9% intraperitonealmente duas vezes semanalmente durante 4 semanas. Artigos teste experimentais são fornecidos intraperitonealmente duas vezes ou uma vez por semana, iniciando na semana 8 ou 11 para fibrose ou cirrose, respectivamente. No término do período de tratamento, os ratos são colocados sob anestesia usando isoflurano entre 1 a 5% através de inalação e uma laparotomia é realizada. No término do sacrifício, a pressão portal é medida usando um angiocateter 16 G introduzido na veia porta para medir a altura de uma coluna de água. O fígado é removido, pesado, e pedaços dos lóbulos maiores são usados para outra análise. O baço é também removido e pesado antes de ser descartado.

[00197] Histologia representativa de fatias de fígado manchadas com vermelho Sirius mostra uma redução de 20% em colágeno médio que é estatisticamente aceitável quanto ao efeito antifibrose. Fitas de fibrose ligadas em ponte indicam estágio de fibrose avançado (estas

são fitas de fibras de colágeno).

#### Testes Bioquímicos:

[00198] Como no modelo de NASH, vários testes diagnósticos são feitos para avaliar a extensão do dano hepático devido à fibrose:

[00199] As funções hepáticas são avaliadas no plasma quanto aos níveis de AST, ALT, bilirrubina total, creatinina, e TG são medidos, por exemplo, FUJI DRY CHEM 7000 (Fuji Film, Japão).

[00200] Bioquímica hepática: Para quantificar o teor de hidroxiprolina hepática, uma medição quantitativa de teor de colágeno, amostras de fígado congeladas (40 a 70 mg) são processadas por método de hidrólise alcalina-ácida padrão e o teor de hidroxiprolina é normalizado para proteínas de fígado total.

[00201] Extratos lipídicos hepáticos totais são obtidos dos lóbulos caudais pelo método de Folch e os níveis de TG hepático são medidos usando o teste E de triglicerídeo (Wako, Japão).

[00202] Análises histopatológicas e imuno-histológicas: Fatias de fígado são cortadas de blocos de parafina de tecido hepático pré-fixado em solução de Bouin e manchado com hematoxilina de Lillie-Mayer (Muto Pure Chemicals, Japão) e solução de eosina (Wako, Japão).

[00203] Para visualizar a deposição de colágeno, fatias de fígado fixas de Bouin são manchadas usando solução de picro-Sirius vermelho (Waldeck GmbH & Co. KG, Alemanha). O escore de atividade de NAFLD (NAS) é também calculado de acordo com os critérios estabelecidos.

[00204] A imuno-histoquímica para SMA, F4/80, Galectina-3, CD36 e iNOS pode ser estimada a partir de cada área positiva, como indicação quanto à extensão da inflamação e fibrose.

#### Modelos de fibrose hepática de duto biliar

[00205] Estes experimentos são feitos para avaliar a eficácia dos

compostos descritos aqui sobre a fibrose do fígado após ligação do duto biliar ou tratamento com fármacos que causam fibrose biliar. Os animais tratados com os compostos descritos aqui mostram que a fibrose hepática foi reduzida em comparação com os controles de veículo.

Exemplo 9: Modelos de animal *in vivo* de fibrose pulmonar

[00206] Estes experimentos são feitos para avaliar a eficácia dos compostos descritos aqui sobre a prevenção da fibrose pulmonar induzida por bleomicina. Um grupo de controle não tratado com infusão de salina intratraqueal consiste em 10 camundongos. Bleomicina é administrada por lenta infusão intratraqueal nos pulmões de outros grupos no Dia 0. Nos dias 1, 2, 6, 9, 13, 16 e 20, os camundongos são dosados (iv, ip, subcut, ou oral) uma vez diariamente com o veículo ou várias doses dos compostos descritos aqui (iv, ip, subcut, ou oral). Os animais são pesados e avaliados diariamente quanto à angústia respiratória. No dia 21, todos os animais são sacrificados e o peso úmido dos pulmões é medido. No sacrifício, o sangue é coletado por meio de sangramento retro-orbital para preparação de soro. O lóbulo direito do pulmão é congelado rapidamente para análise subsequente de hidroxiprolina, enquanto o esquerdo é insuflado e fixado em formalina a 10% para análise histológica. O pulmão fixado em formalina é processado para avaliação histológica de rotina.

Exemplo 10: Modelos de animal *in vivo* de fibrose renal

[00207] Estes experimentos são feitos para avaliar a eficácia dos compostos descritos aqui sobre a fibrose dos rins usando modelos de ligação ureteral unilateral e nefropatia diabética. Os animais tratados com os compostos aqui mostram que a fibrose renal é reduzida em comparação com os controles de veículo.

Exemplo 11: Modelos de animal *in vivo* de cardiovascular fibrose

[00208] Estes experimentos são feitos para avaliar a eficácia dos compostos descritos aqui sobre a fibrose do coração e vasos usando

modelos de insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, hipertensão pulmonar, e aterosclerose. Os animais tratados com os vários compostos aqui mostram que a fibrose cardiovascular foi reduzida em comparação com os controles de veículo.

Exemplo 12: Angiogênese Induzida por VEGF-A

[00209] A sinalização de fatores de crescimento endothelial vascular (VEGFs) através do receptor-2 de VEGF (VEGFR-2) é a via angiogênica primária. As proteínas de galectina são importantes para a via de sinalização. Os compostos descritos aqui são capazes de inibir a neovascularização de córnea de camundongo em resposta à lesão.

Exemplo 13: Avaliação de absorção de composto, distribuição, metabolismo e eliminação

[00210] Os compostos descritos aqui são avaliados quanto as propriedades físico-químicas, incluindo, porém não limitadas à, solubilidade (Método termodinâmico e Cinético), várias mudanças de pH, solubilidade em meio biorrelevante (FaSSIF, FaSSGF, FeSSIF), Log D (Octanol/água e Ciclo-hexano/água), estabilidade química em plasma, e partição sangue.

[00211] Os compostos descritos aqui são avaliados quanto as propriedades de permeabilidade *in vitro*, incluindo, porém não limitadas a, PAMPA (ensaio de permeabilidade de membrana artificial paralela), Caco-2, e MDCK (tipo selvagem)

[00212] Os compostos descritos aqui são avaliados quanto às propriedades farmacêuticas de animal, incluindo, porém não limitadas às, farmacocinéticas por várias rotinas viz., oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutânea em camundongos (Swiss Albino, C57, Balb/C), ratos (Wistar, Sprague Dawley), coelhos (brancos, Nova Zelândia), cachorros (Beagle), macacos cinomolgos, etc., distribuição de tecido, relação de cérebro para plasma, excreção biliar, e equilíbrio de massa.

[00213] Os compostos descritos aqui são avaliados quanto à

ligação de proteína, incluindo, porém não limitada à, ligação de proteína plasmática (ultra Filtragem e Diálise em equilíbrio) e ligação de proteína microssômica.

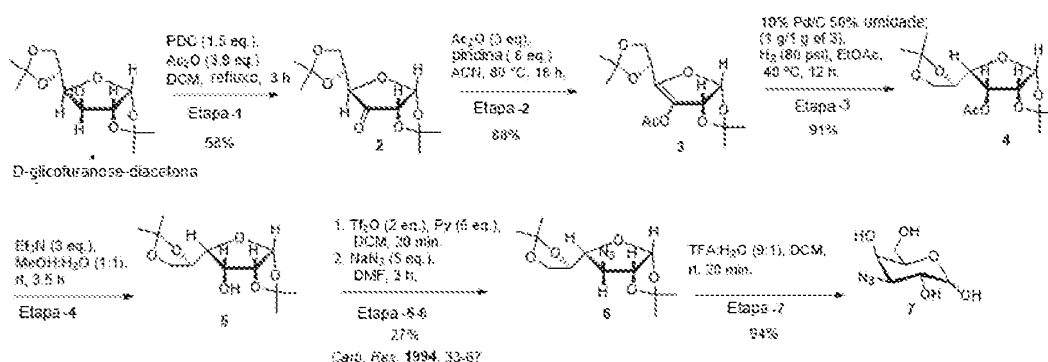
[00214] Os compostos descritos aqui são avaliados quanto ao metabolismo *in vitro*, incluindo, porém não limitado à, inibição de citocromo P450, inibição dependente de tempo de citocromo P450, estabilidade metabólica, metabolismo de microssomo hepático, metabolismo de fração de S-9, efeito sobre o hepatócito crioconservado, estabilidade plasmática, e captura de GSH.

[00215] Os compostos descritos aqui são avaliados quanto à identificação de metabólito, incluindo, porém não limitada à, identificação de amostras *in vitro* (microssomas, S9 e hepatócitos) e *in vivo*.

**Exemplo 14:** Síntese de Compostos de galactoamida e galctossulfonamidas

[00216] Exemplos não limitantes de compostos de acordo com algumas modalidades são mostrados na Tabela 1 e Figura 4.

**Esquema 1 – Síntese de intermediário de C3-N3-galactosídeo (Figura 4A)**



**Etapa 1:**

(3aR,5R,6aS)-5-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetildi-hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6(5H)-ona:

[00217] A uma solução agitada de (3aR,5S,6S,6aR)-5-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol (1000 g, 3846 mmol) em DCM (8000 mL) foi adicionado  $\text{Ac}_2\text{O}$  (3,9

equivalentes) seguido por PDC (1,5 equivalente) em porção em temperatura ambiente durante um período de 2 horas. A mistura reacional foi refluxada durante 3 horas. Após conclusão, o produto bruto foi passado através de uma coluna de SiO<sub>2</sub> (60 a 120 de malha, 15 kg) e eluído com acetato de etila (40 L). O solvente foi evaporado para fornecer o composto do título como um líquido amarelo pegajoso (580 g, 58%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\mu$  6,13 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,35-4,42 (m, 3H), 4,01 – 4,07 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

#### Etapa 2:

[00218] Acetato de (3aR,6aR)-5-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetil-3a,6a-di-hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ila: A uma solução agitada de (3aR,5R,6aS)-5-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetildi-hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6(5H)-ona (580 g, em ACN e piridina) foi adicionado Ac<sub>2</sub>O e a mistura reacional foi aquecida para 80 °C durante 16 horas. Após consumo do material de partida (monitorado por TLC), a mistura reacional foi concentrada a vácuo e codestilada com tolueno (3 x 250 mL) para fornecer o composto do título como um líquido pegajoso marrom escuro (595 g, bruto, 88%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\mu$  6,03 - 6,02 d, 1H), 5,39 - 5,38 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,7(t,1H), 4,0-4,10(m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

#### Etapa 3:

Acetato de tetra-hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ila de (3aR,5S,6R,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetila:

[00219] A uma solução agitada de acetato de (3aR,6aR)-5-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetil-3a,6a-di-hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ila (595 g) em EtOAc (8 volumes) foram adicionados 10 % de Pd/C (200 g, 50% de umidade) e a mistura reacional foi agitada a 40 °C durante 12 horas sob atm de H<sub>2</sub> (80 psi). Após conclusão, a mistura

reacional foi filtrada através de celita, lavada com EtOAc (5 x 300 mL) e concentrada a vácuo para fornecer o composto do título como um líquido amarelo pegajoso (544 g, 91%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\mu$  5,80 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,04 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 4,78 - 4,81 (m, 1H), 4,58 - 4,64 (m, 1H), 4,01 - 4,13 (m, 2H), 3,5 (t, J = 15,7 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

#### Etapa 4:

(3aR,5R,6R,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetra hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol: A uma solução agitada de acetato de tetra-hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ila de (3aR,5S,6R,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetila (544,0 g) em MeOH : H<sub>2</sub>O (1900 mL:1900 mL) foi adicionado Et<sub>3</sub>N (3,0 equivalentes) e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3,5 horas. Após conclusão, a mistura reacional foi concentrada a vácuo e codestilada com tolueno (3 x 500 mL) para fornecer o composto do título como um sólido escuro (510 g, bruto). O material bruto foi usado para a etapa seguinte sem purificação. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\mu$  5,78 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 4,44 - 4,50 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,03 - 3,09 (m, 1H), 3,70 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

#### Etapas 5 e 6

(3aR,5R,6S,6aR)-6-azido-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetra hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxolano:

[00220] A uma solução agitada de (3aR,5R,6R,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetra hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol (510 g) em DCM:piridina (3,0 equivalentes) foi lentamente adicionado anidrido triflico em DCM a -20 °C e a mistura reacional foi agitada na mesma temperatura durante 30 minutos. Após conclusão, a mistura reacional foi extinta com HCl a 1N gelado (pH ~ 6) e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 1000 mL), secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada.

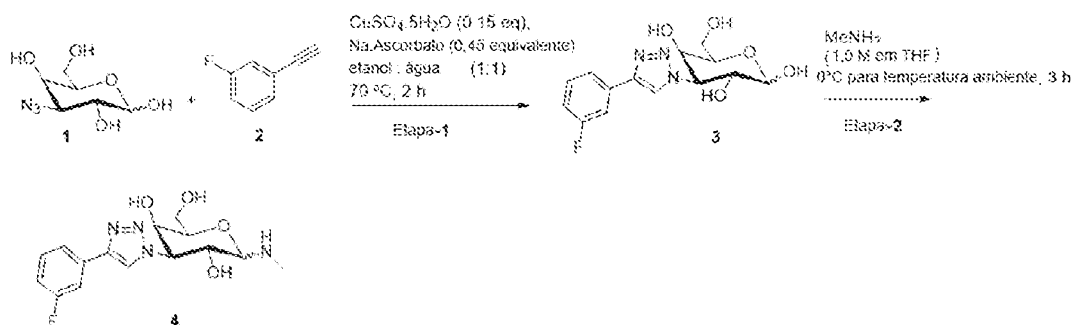
Este resíduo bruto foi dissolvido em DMF e NaN<sub>3</sub> (5,0 equivalentes) foi adicionado em porções a 0 °C e agitado na mesma temperatura durante 3 horas. Após conclusão, a mistura reacional foi despejada em água gelada (500 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 1000 mL). A camada orgânica combinada foi novamente lavada com água gelada (3 x 500 mL), secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida [fase normal, sílica gel (100 a 200 de malha), gradiente de 0 a 5% de EtOAc em hexano] para fornecer o composto do título como goma amarela pálida (150 g, 27%). 1H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\mu$  5,80 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,60 - 4,63 (m, 1H) 4,35 - 4,39 (m, 1H), 4,10 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,89 - 3,93 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

Etapa 7:

[00221] Síntese de (3R,4S,5R,6R)-4-azido-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2,3,5-triol: A uma solução de tetra-hidrofuro[2,3-d][1,3] dioxolano de (3aR,5R,6S,6aR)-6-azido-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetila (150 g) em DCM (500 mL) 90 % de TFA em água foi lentamente adicionado a -20 °C e agitado na mesma temperatura durante 15 minutos. Após conclusão, a mistura reacional foi concentrada a vácuo e codestilada com tolueno (3 x 500 mL) para fornecer (3R,4S,5R,6R)-4-azido-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2,3,5-triol (100 g, 94 %) como um sólido amarelo.

1H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\mu$  5,23 (d, J = 3,44 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 7,64 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 15,7 Hz, 2H), 3,87 - 3,93 (m, 1H), 3,58 (t, J = 17,7 Hz, 1H), 3,48 - 3,56 (m, 1H).

Esquema 2 – Síntese de um intermediário de "galactoamida" (Figura 4A)



### Etapa 1

#### (3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil) tetra-hidro-2H-piran-2,3,5-triol (3):

[00222]  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (638 mg, 1,64 mmol) e ascorbato de sódio (870 mg, 4,39 mmol) foram adicionados a uma solução de (3R,4S,5R,6R)-4-azido-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2,3,5-triol (2,0 g, 9,75 mmol) e 1-etinil-3-fluorobenzeno (2,46 g, 19,51 mmol) em EtOH - H<sub>2</sub>O (1:1, 20 mL) em temperatura ambiente e a mistura reacional foi aquecida para  $70^\circ\text{C}$  durante 5 horas. Após conclusão, a mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente. Os voláteis foram evaporados e a parte aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 30 mL). A camada orgânica foi secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrada e o resíduo foi triturado com Et<sub>2</sub>O para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (2,8 g, 90%).

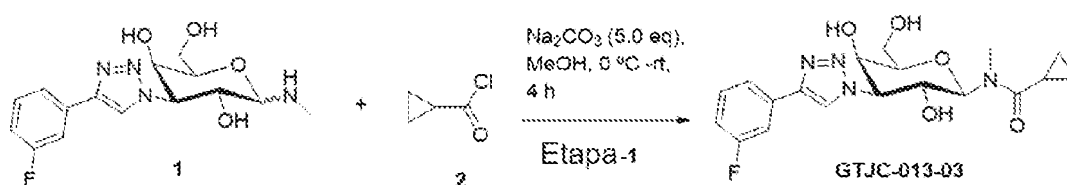
ESIMS  $m/z$  326  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, mistura anômérica,  $\alpha:\beta = 1:1$ ): d 3,37 - 3,46 (m, 3H), 3,49 - 3,57 (m, 3H), 3,66 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,86 - 3,89 (m, 1H), 3,92 - 3,96 (m, 2H), 4,03 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,25 - 4,32 (m, 1H), 4,53 - 4,61 (m, 2H), 4,66 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 11,0 & 3,1 Hz, 1H), 4,84 - 4,89 (m, 2H), 5,11 - 5,17 (m, 3H), 5,23 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,46 - 7,51 (m, 2H), 7,69 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

Etapa 2:

(2R,3R,4S,5R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-6-(metilamino)tetra-hidro-2H-piran-3,5-diol (4):

[00223] Metil amina (1,0 M em THF, 10,0 mL) foi adicionado a uma solução de (3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2,3,5-triol (950 mg, 2,91 mmol) em THF (4 mL), a 0 °C. A mistura reacional resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Após conclusão, os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida para o composto do título como um sólido esverdeado (900 mg, bruto). ESIMS  $m/z$  347,12  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,04 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,76 - 2,80 (m, 1H), 4,03 - 4,17 (m, 3H), 5,44 - 5,53 (m, 3H), 7,27 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,75 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H).

Esquema 3 – síntese de G623 (Figura 4B)

Etapa 1:

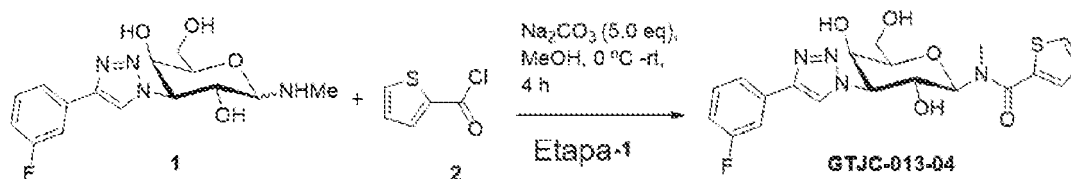
N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-N-metilciclopropanocarboxamida (GTJC-013-03):

[00224]  $Na_2CO_3$  (235 mg, 2,212 mmol) e cloreto de ciclopropanocarbonila 2 (94 mg, 0,885 mmol) foram adicionados a uma solução de (2R,3R,4S,5R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-6-(metilamino)tetra-hidro-2H-piran-3,5-diol 1 (150 mg, 0,442 mmol) em metanol (3 mL) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente. Após conclusão, a mistura reacional foi extinta com água (5 mL) e extraída com EtOAc (3 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas

(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas sob pressão reduzida a 45 °C. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida, eluindo com 4% de metanol em DCM para fornecer o composto do título como um sólido branco (35 mg, 19%). HRMS: (ESI) [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 406,17, encontrada: 407,36 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS: m/z 407 [M+H]<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) a 89,73% em 3,92 minutos e 7,08% em 4,14 minutos.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, mistura anomérica, α:β = 1:9): μ 8,72 (s, 1H), 7,69 - 7,76 (m, 2H), 7,43-7,52 (m, 1H), 7,13- 7,17 (m, 1H), 5,54 - 5,57 (m, 1H), 5,34 (d, 0,9 H, J<sub>1-2</sub> = 6,4 Hz, α-H-1), 5,33 (d, 0,1 H, J<sub>1-2</sub> = 2,7 Hz, β-H-1), 4,96 - 5,00 (m, 1H), 4,48 - 4,82 (m, 2H), 3,74 - 3,92 (m, 2H), 3,48 - 3,53 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 0,75 - 0,85 (m, 4H),

#### Esquema 4 – Síntese de G620 (Figura 4B)



#### Etapa 1:

N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-dihidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-N-metiltiofeno-2-carboxamida (GTJC-013-04):

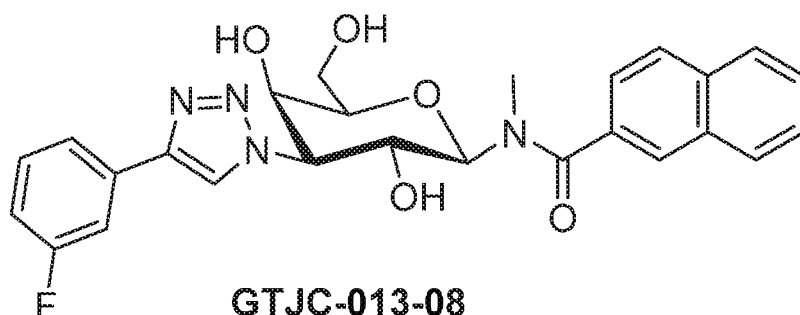
[00225] Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (47,04 mg, 0,4437 mmol) e cloreto de tiofeno-2-carbila 2 (43,19 mg, 0,2958 mmol) foram adicionados a uma solução de (2R,3R,4S,5R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-6-(metilamino)tetra-hidro-2H-piran-3,5-diol 1 (50 mg, 0,1479 mmol) em metanol (3 mL) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente. Após conclusão, a mistura reacional foi extinta com água (5 mL) e extraída com EtOAc (3 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas sob pressão reduzida a 45°C. O resíduo foi

purificado por cromatografia de coluna rápida usando-se 2% de metanol em DCM para fornecer o composto do título como um sólido branco (15 mg, 23%). HRMS (ESI)  $[M+H]^+$  calculada para  $C_{20}H_{21}FN_4O_5S$ : 448,12, encontrada: 449,35  $[M+H]^+$ ; LCMS:  $m/z$  449  $[M+H]^+$ ;

$^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ , isômero único  $\beta$ ):  $\mu$  8,66 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,75 - 7,82 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,47- 7,52 (m, 1H), 7,13 -7,17 (m, 2H), 5,60 (s, 1H), 5,35 (d,  $J_{1-2} = 6,5$  Hz,  $\alpha$ -H-1), 5,19 (s, 1H), 4,91 - 4,94 (m, 1H), 4,86 ( m, 1H), 4,52 - 4,54 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,79 ( m, 1H), 3,52 - 3,56 (m, 2H), 3,06 (s, 3H).

Síntese de G617 (Figura 4B)

N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-N-metil-2-naftamida (GTJC-013-08).



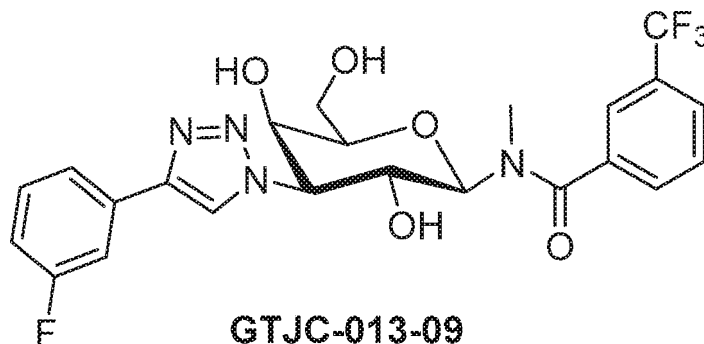
[00226] Sintetizado seguindo o procedimento padrão usado para GTJC-013-03 ou GTJC-013-04

Aparência: sólido branco; sintetizado: 85 mg; produção de 23%

LCMS:  $m/z$  493  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\mu$  3,13 (s, 3H), 3,52 - 3,60 (m, 2H), 3,66 - 3,72 (m, 1H), 3,79 - 3,83 (m, 1H), 4,50 - 4,56 (m, 1H), 4,72 - 4,77 (m, 1H), 4,85 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 5,01 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 5,33 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 5,55 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 7,13 - 7,18 (m, 1H), 7,46 - 7,52 (m, 1H), 7,58 - 7,74 (m, 5H), 7,99 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 8,05 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,71 (s, 1H).

Síntese de G627 (Figura 4B)

N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-dihidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-N-metil-3-(trifluorometil)benzamida (GTJC-013-09)



[00227] Sintetizado seguindo o procedimento padrão usado para GTJC-013-03 ou GTJC-013-04

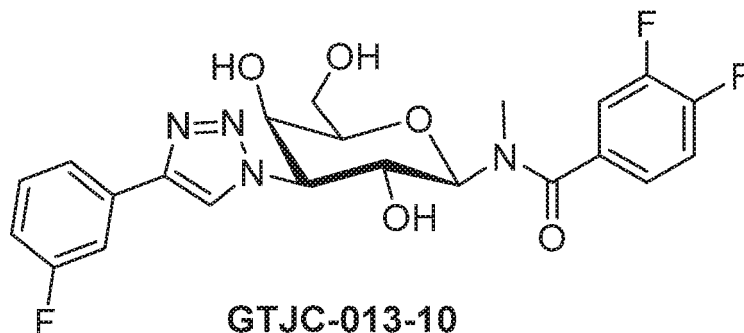
Aparência: sólido branco; sintetizado: 40 mg; produção de 13%

HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 510,15, encontrada: 511,37 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (mistura anomérica α:β = 1:8): μ 8,73 (s, 1H), 7,87 - 7,93 (m, 3H), 7,67 - 7,74 (m, 3H), 7,47 - 7,52 (m, 1H), 7,13 - 7,18 (m, 1H), 5,60 (d, J<sub>1-2</sub> = 6,68 Hz, α-H-1), 5,34 (d, 1H, β-H-1), 5,01 (d, J<sub>1-2</sub> = 4,7 Hz, β-H-1), 4,43 - 4,83 (m, 4H), 3,53 - 3,58 (m, 4H), 3,08 (s, 3H).

Síntese de G628 (Figura 4B)

3,4-difluoro-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-dihidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-N-metilbenzamida (GTJC-013-10)



[00228] Sintetizado seguindo o procedimento padrão usado para GTJC-013-03 ou GTJC-013-04

Aparência: sólido branco; sintetizado: 25 mg; produção de 9%

[00229] Os isômeros  $\alpha$ ,  $\beta$  são separados por HPLC Preparativa.

LCMS (isômero  $\beta$ ): m/z 479 [M+H]<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), em 4,65 minutos (98,44%)

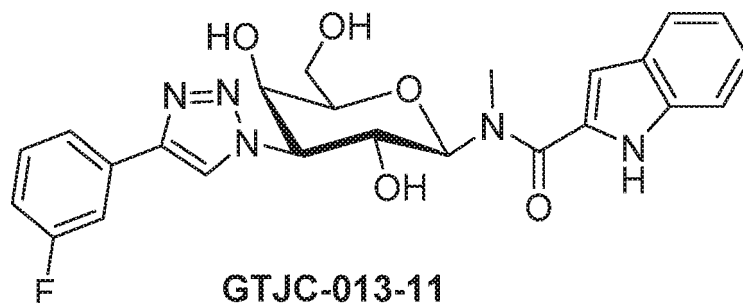
LCMS (isômero  $\alpha$ ): m/z 479 [M+H]<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), em 4,79 minutos (97,98%)

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, isômero único  $\beta$ )  $\mu$  8,73 (s, 1H), 7,72 - 7,74 (m, 1H), 7,62 - 7,67 (m, 1H), 7,57- 7,60 (m, 1H), 7,50 - 7,54 (m, 2H), 7,42 - 7,47 (m,1H), 7,12 - 7,17 (m,1H), 5,58 - 5,62 (m, 1H), 5,34 (d, 1H, J = 6,68 Hz), 4,82-4,99 (m, 2H), 4,78 (d, 1H, J1-2 = 11,9 Hz,  $\alpha$ -H-1), 4,45 - 4,52 (m, 1H), 3,82-3,96 (m, 1H), 3,49 - 3,60 (m, 3H), 3,05 (s, 3H).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>, isômero único  $\alpha$ )  $\mu$  9,00 (s, 1H), 7,72 - 7,74 (m, 1H), 7,66 - 7,68 (m, 1H), 7,49 - 7,62 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,16 - 7,21 (m, 1H), 6,21 (bs, 1H), 5,17-5,29 (m, 3H), 4,78 - 4,83 (m, 1H), 4,62 - 4,64 (m, 1H), 4,45 (d, 1H, J1-2 = 8,12 Hz,  $\beta$ -H-1), 3,38 - 3,41 (m, 2H), 3,28 - 3,33 (m, 2H), 3,05 (s, 3H).

Síntese de G622 (Figura 4B)

N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (GTJC-013-11)



[00230] Sintetizado seguindo o procedimento padrão usado para GTJC-013-03 ou GTJC-013-04

Aparência: sólido branco; sintetizado: 12 mg; produção de 8%

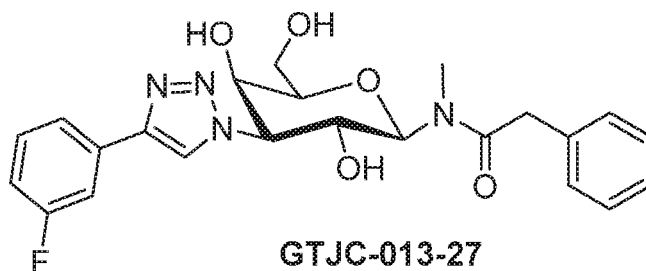
HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 481,18, encontra-

da: 482,38 [M+H]<sup>+</sup>;

LCMS: m/z 482 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) 93,64% em 4,78 minutos; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, isômero único β): μ 11,58 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,71 - 7,73 (m, 1H), 7,62 - 7,68 (m, 2H), 7,49 - 7,52 (m, 1H), 7,44 - 7,47 (m, 1H), 7,19 - 7,22 (m, 1H), 7,13 - 7,17 (m, 1H), 7,06 - 7,08 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,36 (d, 1H, J<sub>1-2</sub> = 6,52 Hz, α-H-1), 4,94 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 3,84 - 3,91 (m, 2H), 3,55 - 3,64 (m, 2H), 3,10 (s, 3H).

Síntese de G641 (Figura 4B)

[00231] N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-N-metil-2-fenilacetamida (GTJC-013-27):



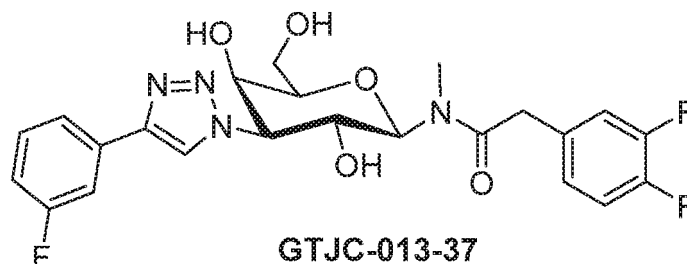
[00232] Sintetizado seguindo o procedimento padrão usado para GTJC-013-03 ou GTJC-013-04

Aparência: sólido branco; sintetizado: 30 mg; produção de 23%

ESIMS: m/z 347,12 [M+1]<sup>+</sup>; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): μ 3,49 - 3,61 (m, 4H), 3,72 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,99 (dd, 6,6 & 2,9 Hz, 2H), 4,36 - 4,43 (m, 2H), 4,70 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,82 (dd, 10,5 & 2,8 Hz, 2H), 5,19 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 5,31 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,40 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,12 - 7,17 (m, 2H), 7,46 - 7,51 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 10,2 & 2,3 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,67 (s, 2H).

Síntese de G649 (Figura 4B)

2-(3,4-difluorofenil)-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-N-metilacetamida (GTJC-013-37)



[00233] Sintetizado seguindo o procedimento padrão usado para GTJC-013-03 ou GTJC-013-04

Aparência: sólido branco; sintetizado: 25 mg; produção de 17%

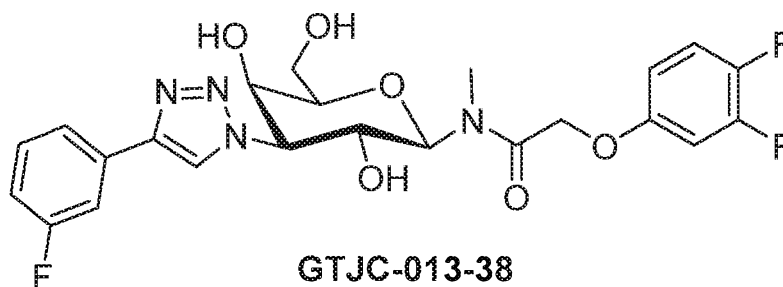
HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 492,16, encontrada: 493,5 [M+H]<sup>+</sup>

LCMS: m/z 493,5 [M+H]<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) 88,40% em 4,75 minutos e 9,81% em 4,88 minutos,

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>, mistura anomérica, α:β = 1:9): μ 8,74 (s, 1H), 7,69 - 7,76 (m, 2H), 7,49 - 7,53 (m, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,29 (m, 2H), 5,59 (d, 1H, J<sub>1-2</sub> = 9,48 Hz, α-H-1), 4,70-5,36 (m, 5H), 3,76 - 3,94 (m, 4H), 3,45 - 3,51 (m, 2H), 3,03 (s, 3H).

Síntese de G651 (Figura 4B)

2-(3,4-difluorofenóxi)-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-N-metilacetamida (GTJC-013-38)



[00234] Sintetizado seguindo o procedimento padrão usado para

GTJC-013-03 ou GTJC-013-04

Aparência: sólido branco; sintetizado: 15 mg; produção de 11%

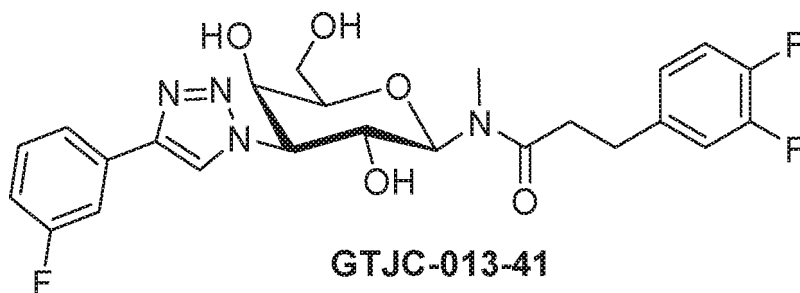
HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 508,16, encontrada: 509,52 [M+H]<sup>+</sup>

LCMS: m/z 509,5 [M+H]<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) 91,95% em 4,86 minutos & 6,98% em 4,96 minutos,

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>, mistura anomérica α:β = 1:13): μ 8,77 (s, 2H), 7,74 - 7,76 (m, 2H), 7,69 - 7,72 (m, 2H), 7,47 - 7,53 (m, 2H), 7,30- 7,37 (m, 2H), 7,13 - 7,18 (m, 2H), 7,02 - 7,08 (m, 2H), 6,76 - 6,80 (m, 2H), 5,73 (d, 1H, J<sub>1-2</sub> = 6,8 Hz, α-H-1), 5,37 - 5,41 (m, 2H), 5,29 - 5,31 (m, 1H), 5,02 - 5,04 (m, 1H), 4,91 - 4,98 (m, 5H), 4,76 - 4,79 (m, 2H), 4,70 - 4,72 (m, 1H), 4,37- 4,44 (m, 2H), 3,91 - 3,96 (m, 3H), 3,79 - 3,82 (m, 1H), 3,50 - 3,56 (m, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,88 (s, 3H).

Síntese de G652 (Figura 4B)

3-(3,4-difluorofenil)-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-N-metilpropanamida (GTJC-013-41):



[00235] Sintetizado seguindo o procedimento padrão usado para GTJC-013-03 ou GTJC-013-04

Aparência: sólido branco; sintetizado: 11 mg; produção de 9%

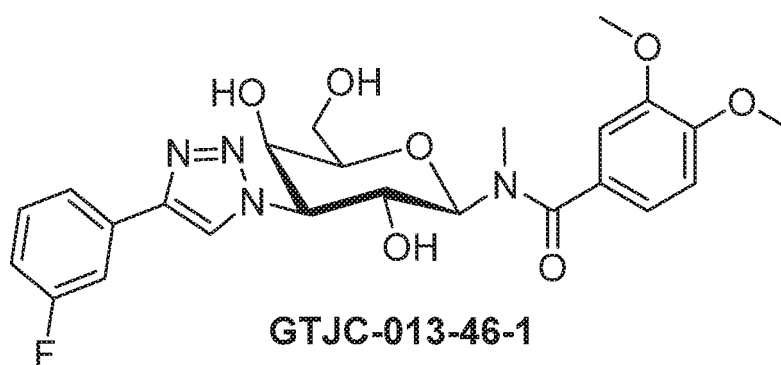
HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 506,18, encontrada: 507,52 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS: m/z 507,5 [M+H]<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) 75,38% em 5,04 minutos, 7,07% em 5,15 min, 7,07%, 15,93% em 5,28 minutos.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>, mistura de 3 isômeros): μ

8,71 (s, 1H), 7,51 - 7,77 (m, 2H), 7,37 - 7,49 (m, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,14 - 7,26 (m, 2H), 5,48 (d, 1H,  $J_{1-2} = 6,92$  Hz,  $\alpha$ -H-1), 4,68 - 5,32 (m, 4H), 4,40 - 4,50 (m, 1H), 3,51 - 3,99 (m, 4H), 2,54 - 2,89 (m, 7H).

Síntese de G658 (Figura 4B)

N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-dihidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-3,4-dimetóxi-N-metilbenzamida (GTJC-013-46-1):



[00236] Sintetizado seguindo o procedimento padrão usado para GTJC-013-03 ou GTJC-013-04

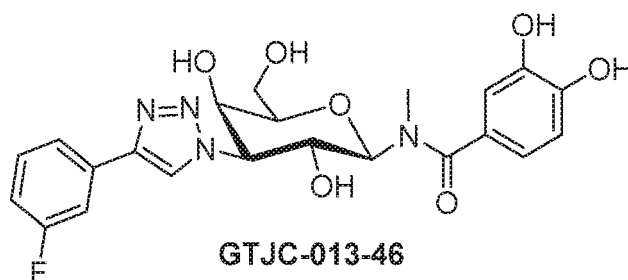
Aparência: sólido branco; sintetizado: 110 mg; produção de 37%

HRMS (ESI)  $[M+H]^+$  calculada para  $C_{24}H_{27}FN_4O_7$  502,19, encontrada: 503,52  $[M+H]^+$ ;

LCMS:  $m/z$  503,5  $(M+H)^+$  (ES+) 95,21% em 4,25 min;  $^1H$  RMN (400 MHz; DMSO- $d_6$ , isômero único  $\beta$ ):  $\mu$  8,71 (s, 1H), 7,68 - 7,75 (m, 2H), 7,46 - 7,52 (m, 1H), 7,12 - 7,18 (m, 3H), 7,01 (d,  $J = 8,28$  Hz, 1H), 5,55 (d, 1H,  $J_{1-2} = 6,36$  Hz,  $\alpha$ -H-1), 5,32 (d,  $J = 6,64$  Hz, 1H), 4,90 - 4,92 (m, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,45 - 4,52 (m, 1H), 3,79 - 3,85 (m, 7H), 3,61 - 3,67 (m, 1H), 3,32 - 3,59 (m, 2H), 3,02 (s, 3H).

Síntese de G655 (Figura 4B)

N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-dihidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-3,4-di-hidróxi-N-metil-benzamida (GTJC-013-46):



[00237] Sintetizado seguindo o procedimento padrão usado para GTJC-013-23

Aparência: sólido branco; sintetizado: 18 mg; produção de 24%

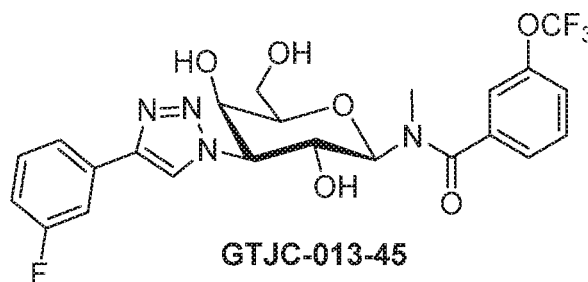
HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>7</sub> 474,16, encontrada: 475,50 [M+H]<sup>+</sup>

LCMS: m/z 475,5 [M+H]<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) 98,93% em 3,86 minutos.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>, isômero único β): μ 9,11 (bs, 2H), 8,71 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 7,68 Hz), 7,69 (d, J = 10,32 Hz, 1H), 7,46 - 7,52 (m, 1H), 7,12 - 7,17 (m, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,73 - 6,75 (m, 1H), 5,51 (d, 1H, J<sub>1-2</sub> = 6,01 Hz, α-H-1), 5,29 (bs, 1H), 4,45 - 4,85 (m, 4H), 3,86 (bs, 1H), 3,57 (m, 3H), 2,98 (s, 3H).

Síntese de G642 (Figura 4B)

N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-dihidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-N-metil-3-(trifluorometóxi)benzamida (GTJC-013-45)



[00238] Sintetizado seguindo o procedimento padrão usado para

GTJC-013-03 ou GTJC-013-04

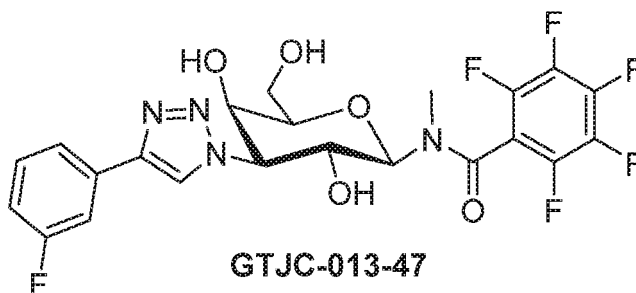
Aparência: sólido branco; sintetizado: 50 mg; produção de 33%

HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 526,15, encontrada: 527,47 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, mistura anomérica): δ 8,82 (s, 1H), 7,83 - 7,93 (m, 3H), 7,69 - 7,77 (m, 3H), 7,49 - 7,52 (m, 1H), 7,13 - 7,18 (m, 1H), 5,60 (d, 1H, J<sub>1-2</sub> = 6,68 Hz, α - H-1), 5,34 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,14 (d, 1H, J<sub>1-2</sub> = 4,0 Hz, β - H-1), 4,47- 4,61 (m, 4H), 3,39 - 3,60 (m, 4H), 3,08 (s, 3H).

Síntese de G650 (Figura 4B)

Síntese de 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-N-metilbenzamida (GTJC-013-47)



[00239] Sintetizado seguindo o procedimento padrão usado para GTJC-013-03 ou GTJC-013-04

Aparência: sólido branco; sintetizado: 30 mg; produção de 19%

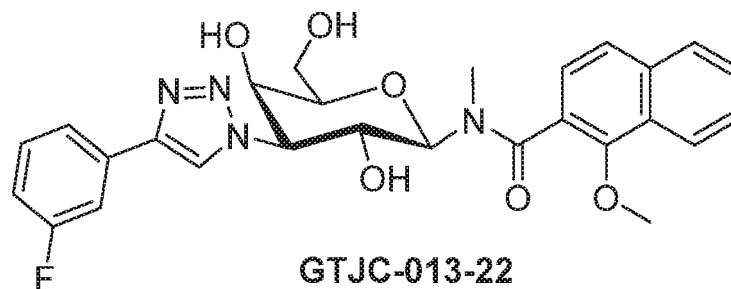
HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> calculada para: C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 532,12, encontrada: 533,48 [M+H]<sup>+</sup>;

LCMS: m/z 533,4 [M+H]<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) 82,08% em 5,04 min & 14,98% em 5,15 minutos.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, mistura anomérica, α:β = 1:6): μ 8,71 (s, 1H), 7,55 - 7,74 (m, 2H), 7,47 - 7,52 (m, 1H), 7,13- 7,21 (m, 1H), 5,37 (d, 1H, J<sub>1-2</sub> = 6,6 Hz, α-H-1), 4,37 - 5,62 (m, 5H), 3,32 - 3,69 (m, 4H), 3,07 (s, 3H).

Síntese de G629 (Figura 4B)

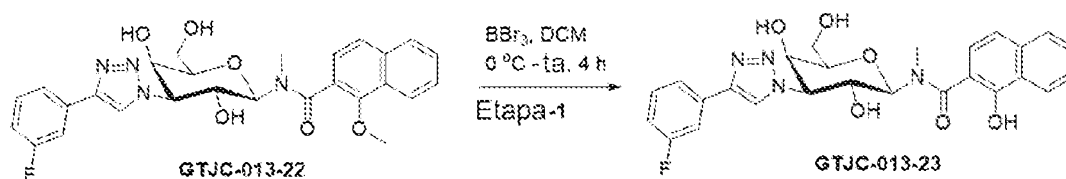
N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1-metóxi-N-metil-2-naftamida (GTJC-013-22)



[00240] Sintetizado seguindo o procedimento padrão usado para GTJC-013-03 ou GTJC-013-04

Aparência: sólido branco; sintetizado: 110 mg; produção de 35%

ESIMS: m/z 347,12 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\mu$  3,49 - 3,61 (m, 4H), 3,72 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,99 (dd, 6,6 & 2,9 Hz, 2H), 4,36 - 4,43 (m, 2H), 4,70 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,82 (dd, 10,5, 2,8 Hz, 2H), 5,19 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 5,31 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,40 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,12 - 7,17 (m, 2H), 7,46 - 7,51 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 10,2 & 2,3 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,67 (s, 2H).

Esquema 5 (Figura 4C)Síntese de G635

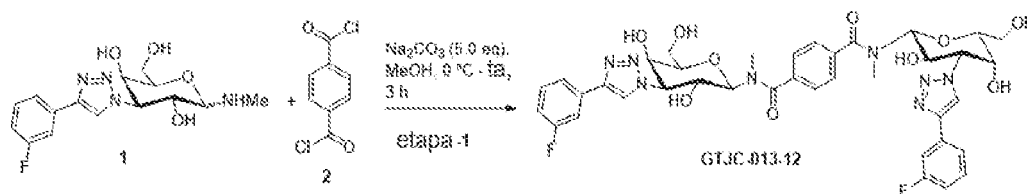
[00241] N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1-hidroxi-N-metil-2-naftamida (GTJC-013-23):

[00242] A uma solução de N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1-metóxi-N-metil-2-naftamida (80 mg, 0,1532 mmol) em DCM (4 mL) foi adicionado BBr<sub>3</sub> (115,4 mg, 0,4597 mmol) a 0 °C. A mistura

resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Após conclusão, a mistura reacional foi extinta com solução de  $\text{NaHCO}_3$  saturada (6 mL) para ajustar ao pH~8 e a camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 10 mL). A camada orgânica combinada foi secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida eluindo com 3% de metanol em DCM para fornecer o composto do título como sólido branco (13 mg, 17 %). ESIMS:  $m/z$  347,12  $[\text{M}+1]^+$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\mu$  3,49 - 3,61 (m, 4H), 3,72 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 3,99 (dd, 6,6, 2,9 Hz, 2H), 4,36 - 4,43 (m, 2H), 4,70 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,82 (dd, 10,5 & 2,8 Hz, 2H), 5,19 (d,  $J = 9,7$  Hz, 2H), 5,31 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 5,40 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 7,12 - 7,17 (m, 2H), 7,46 - 7,51 (m, 2H), 7,66 (dd,  $J = 10,2$  & 2,3 Hz, 2H), 7,72 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 8,67 (s, 2H).

#### Esquema 6 (Figura 4D)

#### Síntese de G637



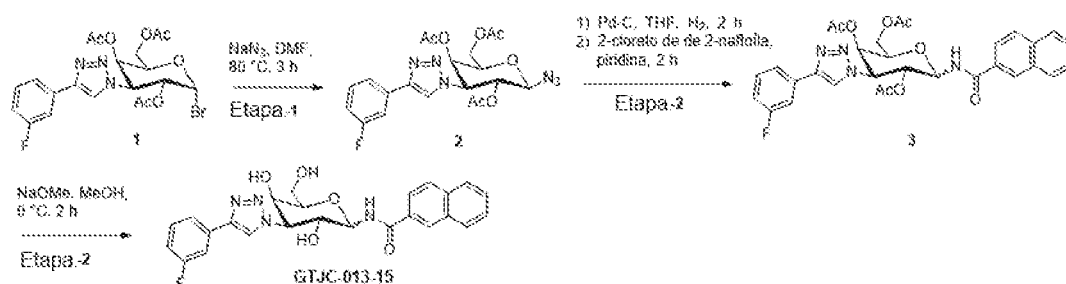
[00243] N1,N4-bis((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-N1, N4-dimetiltereftalamida (GTJC-013-12):

[00244] A uma solução de (2R,3R,4S,5R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-6-(metilamino)tetra-hidro-2H-piran-3,5-diol (140 mg, 0,4142 mmol) em metanol (3 mL) foi adicionado  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (220 mg, 2,0710 mmol) e dicloreto de tereftaloíla (172 mg, 0,8284 mmol) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente. Após conclusão, a mistura reacional foi extinta com água (5 mL) e extraída com EtOAc (3 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtradas e concentradas sob pressão reduzida a 45°C. O resíduo foi purificado

por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (3 mg) como sólido branco. HRMS (ESI)  $[M+H]^+$  calculada para  $C_{38}H_{40}F_2N_8O_{10}$  806,28, encontrada: 807,71  $[M+H]^+$ ; LCMS:  $m/z$  807,7 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) 98,10% em 4,49 minutos. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>, isômero β): μ 8,73 (s, 2H), 7,65 - 7,74 (m, 8H), 7,47 - 7,52 (m, 2H), 7,13 - 7,17 (m, 2H), 5,64 (d, 2H, *J*<sub>1-2</sub> = 6,48 Hz, α-H-1), 5,34 - 5,36 (m, 2H), 4,76 - 4,81 (m, 4H), 4,49 - 4,53 (m, 2H), 3,61 - 3,73 (m, 2H), 3,54 - 3,58 (m, 6H), 3,08 (s, 6H).

### Esquema 7 (Figura 4E)

#### Síntese de G638



#### Etapa-1:

#### Diacetato de (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-azido-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetra-hidro-2H-piran-3,5-di-ila:

[00245] A uma solução de diacetato de (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-bromo-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetra-hidro-2H-piran-3,5-di-ila (1,92 g, 3,74 mmol) em DMF (20 mL),  $NaN_3$  (1,21 g, 18,7 mmol) foi adicionado em temperatura ambiente. A mistura reacional foi aquecida para 80 °C durante 3 horas. Após conclusão, a mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente e extinta com água fria (20 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 20 mL), secada ( $Na_2SO_4$ ) e concentrada a vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna rápida [fase normal, sílica gel (100 a 200 de malha), gradiente de 0 a 50% de EtOAc em hexano] para fornecer o composto do título como um sólido branco (670 mg, 38%). ESIMS  $m/z$  477  $[M+H]^+$ ; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ): d 1,95 (s,

3H), 2,07 (s, 6H), 4,17 - 4,24 (m, 3H), 4,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,17 (dd, J = 11,3 & 3,1 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,62 - 5,70 (m, 1H), 7,02 - 7,06 (m, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 1H), 7,52 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H).

#### Etapa-2:

Diacetato de (3R,4S,5R,6R)-2-(2-naftamido)-6-(acetoximetil)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetra-hidro-2H-piran-3,5-di-ila:

[00246] A uma solução de diacetato de (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoximetil)-6-azido-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetra hidro-2H-piran-3,5-di-ila (100 mg, 0,21 mmol) em THF (5 mL), Pd-C (20 mg, 10%, secado) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada sob H<sub>2</sub> (1 atm) em temperatura ambiente durante 2 horas. Após conclusão, piridina (0,05 mL, 0,63 mmol) foi adicionada à mistura reacional, resfriada para 0 °C e cloreto de 2-naftaloíla (80 mg, 0,42 mmol) foi lentamente adicionado e agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após conclusão, a mistura reacional foi filtrada, lavada com EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (10 mL), secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas a vácuo para fornecer o composto do título como um sólido pegajoso branco (158 mg, bruto). ESIMS: m/z 605 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa-3:

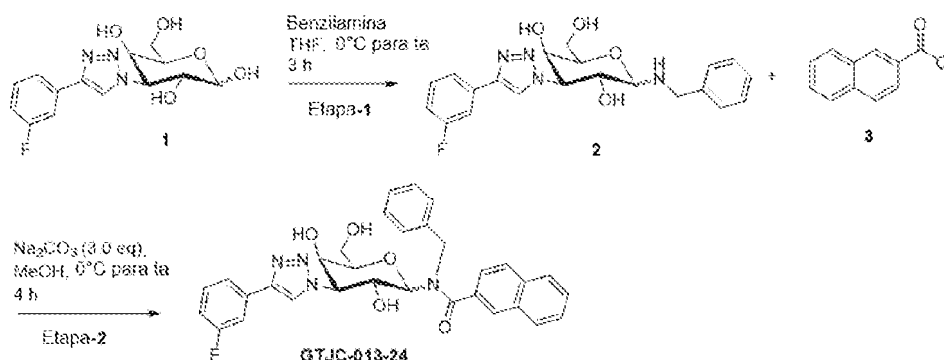
N-((3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-2-naftamida (GTJC-013-15):

[00247] A uma solução de diacetato de (3R,4S,5R,6R)-2-(2-naftamido)-6-(acetoximetil)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetra-hidro-2H-piran-3,5-di-ila (4, 158 mg, 0,26 mmol) MeOH (5 mL), NaOMe (0,26 mL, 1M, 0,26 mmol) foi adicionado a 0 °C. A mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 2 horas. Após conclusão, a mistura reacional foi adicionada com Amberlyst 15 (pH ~6) e filtrada. Lavada com MeOH (3 x 10 mL) e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromato-

grafia de coluna rápida [fase normal, sílica gel (100 a 200 de malha), gradiente de 0 a 10% de MeOH em DCM] para fornecer o composto do título como um sólido branco (60 mg, 48%). LCMS: m/z 479 (M+H)<sup>+</sup>; (ES<sup>+</sup>) 70,96% em 4,80 minutos e 23,57% em 4,87 minutos. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>):  $\mu$  3,53 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,97 - 4,02 (m, 2H), 4,39 - 4,44 (m, 1H), 4,70 - 4,74 (m, 1H), 4,93 (dd, J = 10,8, 2,8 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,16 (td, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,52 (m, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 2H), 7,69 - 7,76 (m, 2H), 7,96 - 8,07 (m, 4H), 8,50, 8,60 (cada singlete, 1H), 9,27 (d, J = 8,9 Hz, 1H).

### Esquema 8 (Figura 4F)

#### Síntese de G633



#### Etapa-1:

(3R,4S,5R,6R)-2-(benzilamino)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-3,5-diol:

[00248] Benzilamina (87,1 mg, 0,8136 mmol) foi adicionado a uma solução de (3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2,3,5-triol (250 mg, 0,7396 mmol) em THF (2 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após conclusão, a mistura reacional foi adicionada e o resíduo foi triturado por Et<sub>2</sub>O para fornecer o composto do título como um sólido amarelo claro (150 mg). O material bruto foi usado na etapa seguinte. ESIMS: m/z 353 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2:

N-benzil-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-2-naftamida:

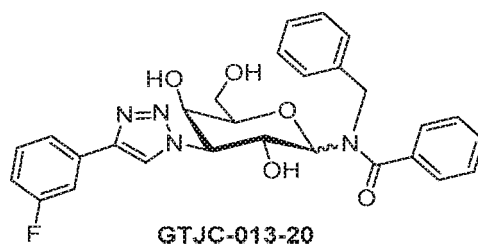
[00249] Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (115,04 mg, 1,0869 mmol) e cloreto de 2-naftoíla (190,99 mg, 0,7246 mmol) foram adicionados a uma solução de (3R,4S,5R,6R)-2-(benzilamino)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-3,5-diol (150 mg, 0,3623 mmol) em metanol (3 mL) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente. Após conclusão, a mistura reacional foi extinta com água (5 mL) e extraída com EtOAc (3 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas sob pressão reduzida a 45°C. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer a mistura anomérica do composto do título como sólido branco (3 mg). HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 568,21, encontrada: 569,53 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS: m/z 569,5 [M+H]<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) 96,83% em 5,59 minutos.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>, isômero único β): μ 8,70 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07- 8,08 (m, 1H), 7,98 - 8,01 (m, 2H), 7,51 - 7,71 (m, 7H), 7,46 - 7,51 (m, 1H), 7,31 - 7,35 (m, 2H), 7,20 - 7,24 (m, 1H), 7,12 - 7,17 (m, 1H), 5,66 (bs, 1H), 5,32 (bs, 1H), 5,06 (d, 1H, J<sub>1-2</sub> = 7,72 Hz, α-H-1), 4,86 -4,89 (m, 1H), 4,77 - 4,79 (m, 1H), 4,65 - 4,69 (m, 1H), 4,54 - 4,59 (m, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,62 - 3,70 (m, 2H), 3,56 - 3,58 (m, 1H).

Síntese de G639

N-benzil-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)benzamida

(GTJC-013-20)



[00250] Sintetizado seguindo o procedimento padrão usado para GTJC-013-24

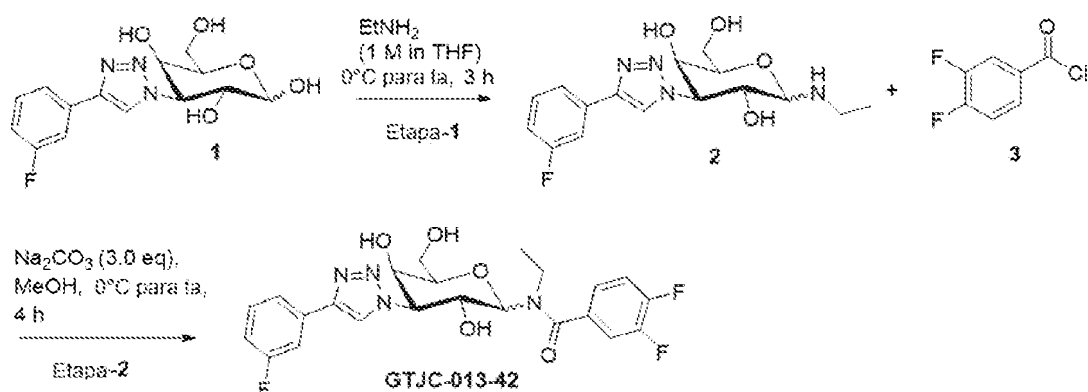
Aparência: sólido branco; sintetizado: 1 mg

ESIMS: 949 [M+H]<sup>+</sup>; LCMS: m/z 697 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) 96,37% em 4,51 minutos.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\mu$  3,49 - 3,61 (m, 4H), 3,72 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,99 (dd, 6,6 & 2,9 Hz, 2H), 4,36 - 4,43 (m, 2H), 4,70 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,82 (dd, 10,5 & 2,8 Hz, 2H), 5,19 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 5,31 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,40 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,12 - 7,17 (m, 2H), 7,46 - 7,51 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 10,2 & 2,3 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,67 (s, 2H).

### Esquema 9 (Figura 4G)

#### Síntese de G643



#### Etapa1:

(3R,4S,5R,6R)-2-(etilamino)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-3,5-diol (2):

[00251] Uma solução de (3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2,3,5-triol (3, 150 mg, 1,53 mmol) em etilamina (1,0 M em THF, 2 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após conclusão, a mistura reacional foi concentrada a vácuo. O resíduo bruto resultante foi triturado por Et<sub>2</sub>O para fornecer o composto do título como um sólido amarelo claro (100 mg, bruto). O material foi tomado para a etapa seguinte sem ou-

tra purificação. HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 352,15, encontrada: 353,33 [M+H]<sup>+</sup>; ESIMS: m/z 353 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa-2:

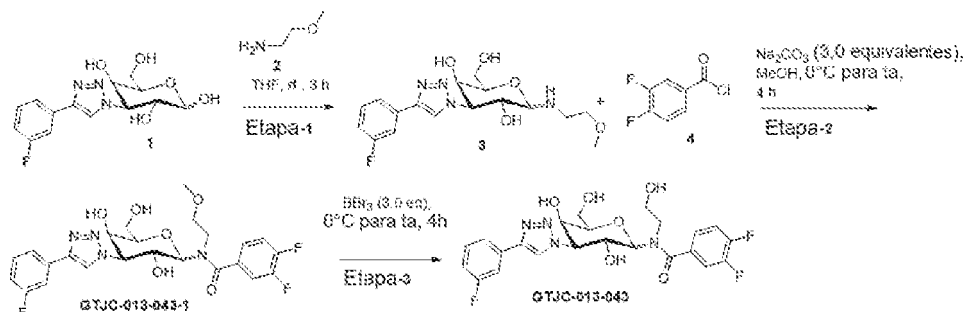
N-etil-3,4-difluoro-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)benzamida (GTJC-013-42):

[00252] A uma solução de (3R,4S,5R,6R)-2-(etilamino)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-3,5-diol (100 mg, 0,2840 mmol) em metanol (3 mL) foi adicionado Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (90,04 mg, 0,8522 mmol) e cloreto de 3,4-difluorobenzoíla (99,99 mg, 0,5681 mmol) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente. Após 3 horas, a mistura reacional foi extinta com água (5 mL) e extraída com EtOAc (3 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). O solvente foi removido sob pressão reduzida a 45°C e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida usando-se 4,5% de metanol em DCM para fornecer o composto do título como sólido branco (15 mg, 11 %).

[00253] HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 492,16, encontrada: 493,47 [M+H]<sup>+</sup>

LCMS: m/z 493,4 [M+H]<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), em 5,28 minutos (93,45%) & 5,39 minutos (6,26%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>, mistura anomérica α:β = 1:15): μ 8,75 (s, 1H), 7,71 - 7,76 (m, 1H), 7,65 - 7,69 (m, 1H), 7,48 - 7,59 (m, 3H), 7,41 - 7,47 (m, 1H), 7,12 - 7,17 (m, 1H), 5,50 (d, 1H, J<sub>1-2</sub> = 6,92 Hz, α-H-1), 5,34 (d, J = 6,48 Hz, 1H), 4,62 - 4,79 (m, 3H), 4,42 - 4,49 (m, 1H), 3,82 (bs, 1H), 3,66 - 3,69 (m, 1H), 3,32 - 3,54 (m, 4H), 1,25 (m, 3H).

Esquema 10 (Figura 4H)Síntese de G654Etapa 1:

(2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-6-((2-metoxietil)amino)tetra-hidro-2H-piran-3,5-diol (3):

[00254] 2-metoxietan-1-amina 2 (93,25 mg, 1,226 mmol) foi adicionado a uma solução de (3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2,3,5-triol (1, 200 mg, 0,613 mmol) em THF (5 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após conclusão, a mistura reacional foi concentrada a vácuo e o resíduo foi triturado por Et<sub>2</sub>O para fornecer o composto do título como um sólido amarelo claro (170 mg, bruto). O material foi tomado para a etapa seguinte. HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 382,17, encontrada: 383,17 [M+H]<sup>+</sup>; ESIMS: m/z 383 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2:

3,4-difluoro-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-N-(2-metoxietil)benzamida (GTJC-013-43-1):

[00255] A uma solução de (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-6-((2-metoxietil)amino)tetra-hidro-2H-piran-3,5-diol (150 mg, 0,3926 mmol) em metanol (3 mL) foi adicionado Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (124,8 mg, 1,1780 mmol) e cloreto de 3,4-difluorobenzoila (138,02 mg, 0,7853 mmol) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada em

temperatura ambiente. Após 3 horas, a mistura reacional foi extinta com água (5 mL), extraída com EtOAc (3 x 25 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura e secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). O solvente foi removido sob pressão reduzida a 45°C e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida usando-se 2% de metanol em DCM para fornecer o composto do título como um sólido branco (110 mg, 54%). HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 522,17, encontrada: 523,58 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, com D<sub>2</sub>O, isômero β): μ 8,76 (s, 1H), 7,71 - 7,75 (m, 1H), 7,68 - 7,71 (m, 1H), 7,56 - 7,68 (m, 3H), 7,47 - 7,51 (m, 1H), 7,12 - 7,17 (m, 1H), 5,47 (d, 1H, J<sub>1-2</sub> = 6,44 Hz, α-H-1), 5,36 (d, J = 6,56 Hz, 1H), 4,83 - 4,85 (m, 1H), 4,76 - 4,78 (m, 2H), 4,43 - 4,50 (m, 1H), 3,83 - 3,88 (m, 2H), 3,48 - 3,56 (m, 6H), 3,29 (s, 3H).

### Etapa 3:

3,4-difluoro-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-N-(2-hidroxi-etil)benzamida (GTJC-013-43 ):

[00256] A uma solução de 3,4-difluoro-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-N-(2-metoxietil)benzamida (80 mg, 0,1532 mmol) em DCM (4 mL) BBr<sub>3</sub> (115,4 mg, 0,4597 mmol) foi adicionado a 0 °C. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Após conclusão, a mistura reacional foi extinta com solução de NaHCO<sub>3</sub> saturada (6 mL) para ajustar ao pH~8 e extraída com DCM (3 x 25 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura e seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) filtrada e concentrada sob pressão reduzida a 45°C. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto do título como um sólido branco (6 mg, 8%).

HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 508,16, encon-

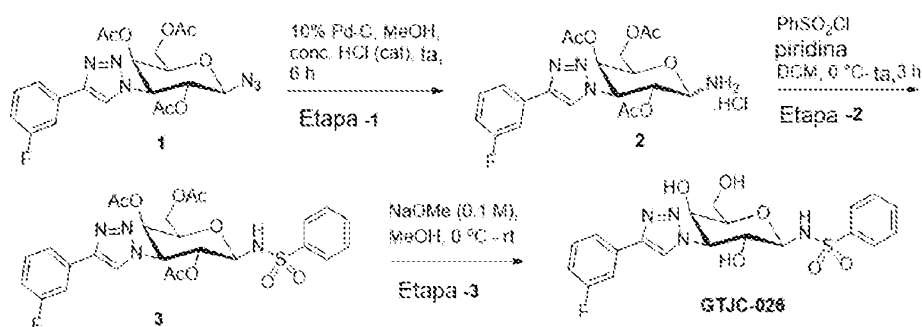
trada: 509,5 [M+H]<sup>+</sup>

LCMS: m/z 509,5 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) 59,89% em 4,57 minutos, 29,86% em 4,66 minutos, 9,66% em 4,76 minutos.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>, mistura de 3 isômeros ):  $\mu$  8,69 (s, 1H), 7,45 - 7,77 (m, 6H), 7,13 - 7,18 (m, 1H), 5,56 (d, 1H, J<sub>1-2</sub> = 6,16 Hz,  $\alpha$ -H-1), 5,37 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,41 - 5,04 (m, 5H), 3,48 - 4,28 (m, 8H).

### Esquema 11 (Figura 4I)

#### Síntese de G631



#### Etapa 1:

Cloridrato de (2R,3R,4S,5R)-2-(acetoximetil)-6-amino-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetra-hidro-2H-piran-3,5-di-ila diacetato (3):

[00257] 10% de Pd-C (50 mg) e HCl concentrado (duas etapas) foram adicionados à solução de diacetato de (2R,3R,4S,5R)-2-(acetoximetil)-6-azido-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetra-hidro-2H-piran-3,5-di-ila (115 mg, 0,2415 mol) em metanol (3 mL). A mistura foi agitada sob atmosfera de hidrogênio (pressão de balão) em temperatura ambiente durante 2 horas. Após conclusão, a mistura reacional foi filtrada através de celita, lavada com metanol (10 mL). O filtrado combinado foi concentrado a vácuo para fornecer o composto do título como um sólido branco (93 mg, 86%). O resíduo foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\mu$  2,04 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,76 - 2,80 (m, 1H), 4,03 - 4,17 (m, 3H), 5,44 - 5,53 (m, 3H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,75 (d, J =

8,1 Hz, 2H).

Etapa 2:

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoximetil)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(fenilsulfonamido)tetra-hidro-2H-piran-3,5-di-ila diacetato (4):

[00258] A uma solução de (2R,3R,4S,5R)-2-(acetoximetil)-6-amino-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetra-hidro-2H-piran-3,5-di-ila diacetato cloridrato (3, 93 mg 0,1913 mmol) em DCM (5 mL) piridina (46 mg, 0,5740 mmol) e sulfonil cloreto de benzeno (50,69 mg, 0,2870 mmol) foram adicionados a 0 °C. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Após conclusão, a mistura reacional foi extinta com água (3 mL) e extraída com DCM (3 x 15 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentradas a vácuo para fornecer o composto do título como um semisólido não totalmente branco (130 mg, bruto).

HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>9</sub>S 590,15, encontrada: 591,32 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\mu$  3,49 - 3,61 (m, 4H), 3,72 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,99 (dd, 6,6 & 2,9 Hz, 2H), 4,36 - 4,43 (m, 2H), 4,70 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,82 (dd, 10,5 & 2,8 Hz, 2H), 5,19 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 5,31 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,40 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,12 - 7,17 (m, 2H), 7,46 - 7,51 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 10,2 & 2,3 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,67 (s, 2H).

Etapa 3:

N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-dihidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)benzenossulfonamida (GTJC-026):

[00259] A uma solução de diacetato de (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoximetil)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-(fenilsulfonamido)tetra-hidro-2H-piran-3,5-di-ila (120 mg, 0,203 mmol) em MeOH (5 mL), NaOMe (0,46 mL, 1M, 0,46 mmol) foi lentamente adicionado a 0 °C. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2

horas. Após conclusão, a mistura reacional foi adicionada com resina Amberlyst 15 (pH ~5), filtrada, lavada com MeOH (3 x 5 mL) e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer mistura anomérica do composto do título (GTJC-026-P1, 3 mg, mistura de 4 isômeros, GTJC-026-P2, 1 mg, mistura anomérica,  $\alpha:\beta = 1:12$ ) como um sólido branco.

HRMS (ESI)  $[M+H]^+$  calculada para  $C_{20}H_{21}FN_4O_6S$  464,12, encontrada: 465,42  $[M+H]^+$

LCMS: (GTJC-026-P1)  $m/z$  465,4  $[M+H]^+$  (ES+) 58,97% em 4,33 min, 27,97% em 4,38 min, 6,57% em 4,55 min & 2,61% 4,74 minutos.

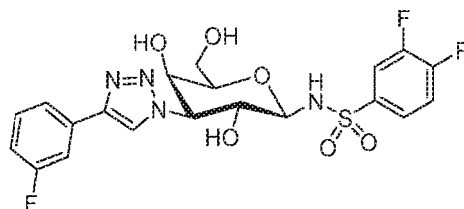
$^1H$  RMN (GTJC-026-P1) (400 MHz; DMSO- $d_6$ , mistura de 4 isômeros):  $\mu$  8,60 (s, 0,5H), 8,58 (s, 0,5H), 7,87 - 7,90 (m, 2H), 7,62 - 7,74 (m, 2H), 7,46 - 7,61 (m, 4H), 7,12 - 7,16 (m, 1H), 5,38 (d, 1H,  $J_{1-2} = 7,12$  Hz,  $\alpha$ -H-1), 3,63 - 5,39 (m, 7H), 3,10-3,13 (m, 2H), 2,49 - 2,58 (m, 1H).

LCMS: (GTJC-026-P2)  $m/z$  465,38  $[M+H]^+$ , (ES+) 89,0% em 4,33 minutos e 7,34% em 4,38 minutos.

$^1H$  RMN (GTJC-026-P2) (400 MHz; DMSO- $d_6$ , mistura anomérica,  $\alpha:\beta = 1:12$ ):  $\mu$  8,76 (bs, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,89 (d,  $J = 7,32$ , 2H), 7,68 - 7,72 (m, 2H), 7,46 - 7,62 (m, 4H), 7,12 - 7,17 (m, 1H), 5,40 (d, 1H,  $J_{1-2} = 7,12$  Hz,  $\alpha$ -H-1), 5,26 (d,  $J = 5,7$ , 1H), 4,83 - 4,86 (m, 1H), 4,69 (d,  $J = 8,56$ , 1H), 4,40 - 4,52 (m, 1H), 3,89 - 3,90 (m, 1H), 3,62 - 3,65 (m, 1H), 3,09 - 3,14 (m, 1H), 2,50 (s, 1H).

### Síntese de G630

N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)benzenossulfonamida (GTJC-055):



[00260] Sintetizado seguindo o procedimento padrão usado para GTJC-026

Aparência: sólido branco

Sintetizado: (GTJC-055-P1, 3 isômeros, 15 mg) e (GTJC-055-P2, 4 isômeros, 8 mg)

HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S 500,10, encontrada: 501,20 [M+H]<sup>+</sup>

LCMS (GTJC-055-P1,): m/z 501 [M+H]<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), 78,32% em 4,66 minutos, 7,41% em 4,72 minutos & 12,44% 4,83 minutos.

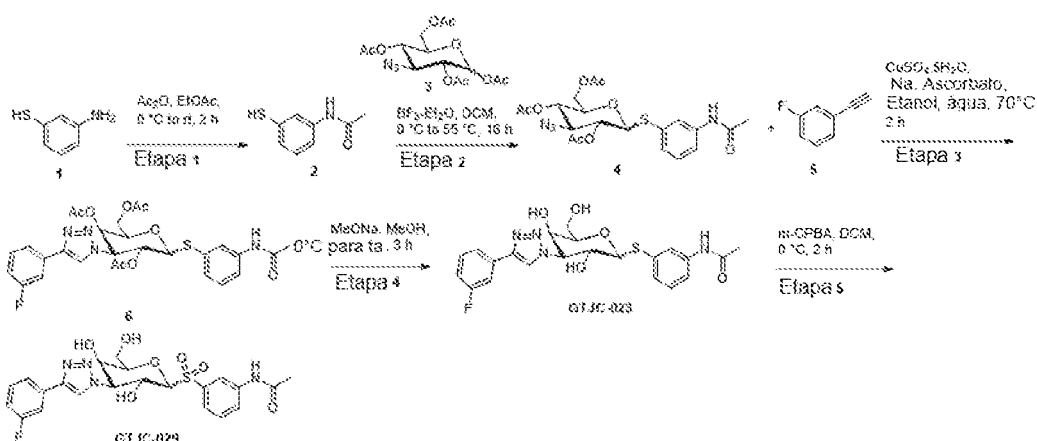
<sup>1</sup>H RMN (GTJC-055-P1) (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>):  $\mu$  8,55 (s, 1H), 7,81 - 7,91 (m, 1H), 7,60 - 7,74 (m, 4H), 7,46 - 7,51 (m, 1H), 7,12 - 7,17 (m, 1H), 5,43 (d, 1H, J<sub>1-2</sub> = 7,12 Hz,  $\alpha$ -H-1), 5,26 (d, 1H, J = 5,88 Hz), 4,83 - 4,86 (m, 1H), 4,67 - 4,69 (m, 1H), 4,54 - 4,57 (m, 1H), 4,01 - 4,04 (m, 1H), 3,89 (bs, 1H), 3,66 - 3,69 (m, 1H), 3,32 - 3,37 (m, 1H), 3,16 - 3,19 (m, 1H).

[00261] LCMS (GTJC-055-P2,): m/z 501 [M+H]<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), 62,43% em 4,66 minutos, 24,51% em 4,72 min, 5,63% 4,85 minutos & 3,81% 5,04 minutos.

<sup>1</sup>H RMN (GTJC-055-P2) (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\mu$  8,50 (s, 1H), 7,83-7,94 (m, 1H), 7,60 - 7,74 (m, 5H), 7,46 - 7,51 (m, 1H), 7,17 - 7,27 (m, 1H), 5,43 (d, 1H, J<sub>1-2</sub> = 7,2 Hz,  $\alpha$ -H-1), 5,24 - 5,27 (m, 1H), 4,83 - 4,86 (m, 1H), 4,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,46 - 4,57 (m, 1H), 4,02 - 4,04 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,66 - 3,67 (m, 1H), 3,31 - 3,35 (m, 1H), 3,16 - 3,19 (m, 1H).

Esquema 12 (Figura 4J)

Síntese de G632



### Etapa 1:

#### N-(3-mercaptofenil)acetamida (2):

[00262] A uma solução de 3-aminobenzenotiol (2 g, 16,0 mmol) em EtOAc (50 mL), Ac<sub>2</sub>O (1,66 mL, 17,6 mmol) foi lentamente adicionado a 0 °C e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após conclusão, a mistura reacional foi extinta com água (40 mL). Após separação da camada orgânica, a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentradas a vácuo para fornecer o composto do título como sólido pegajoso marrom claro (2,23 g, 83%). ESIMS: m/z 166 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\mu$  2,02 (s, 3H), 5,39 (bs, 1H), 6,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 9,90 (s, 1H).

### Etapa 2:

#### diacetato de (3R,4S,5R,6R)-2-((3-acetamidofenil)tio)-6-(acetoximetil)-4-azidotetra hidro-2H-piran-3,5-di-ila (4):

[00263] Uma solução de N-(3-mercaptofenil)acetamida (2, 161 mg, 0,96 mmol) e triacetato de (3R,4S,5R,6R)-6-(acetoximetil)-4-azidotetra hidro-2H-piran-2,3,5-triilo (180 mg, 0,48 mmol) em DCM (20 mL), BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (304 mg, 0,96 mmol) foi lentamente adicionado a 0 °C e a mistura reacional foi aquecida a 55 °C durante 16 horas. Após conclusão, a mistura reacional foi extinta com água (10 mL) e extraída

com DCM (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentradas a vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna rápida [fase normal, sílica gel (100 a 200 de malha), gradiente de 0% a 70% de EtOAc em hexano] para fornecer o composto do título como um sólido não totalmente branco (177 mg, 77%). O resíduo bruto foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação. ESIMS: m/z 481 [M+H]<sup>+</sup>

### Etapa 3:

Diacetato de (3R,4S,5R,6R)-2-((3-acetamidofenil)tio)-6-(acetoximetil)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetra-hidro-2H-piran-3,5-di-ila (6):

[00264] A uma solução de diacetato de (3R,4S,5R,6R)-2-((3-acetamidofenil)tio)-6-(acetoximetil)-4-azidotetra hidro-2H-piran-3,5-di-ila (230 mg, 0,48 mmol) e 1-etinil-3-fluorobenzeno (121 mg, 0,96 mmol) em EtOH (5 mL) e água (5 mL), ascorbato de sódio (43 mg, 0,21 mmol) e  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (32 mg, 0,07 mmol) foram adicionados em temperatura ambiente. A mistura reacional foi aquecida para 70 °C durante 2 horas. Após conclusão, a mistura reacional foi diluída com EtOAc (10 mL) e filtrada através de uma almofada de celita, lavada com EtOAc (3 x 10 mL), e concentrada a vácuo para fornecer o composto do título como um sólido branco (243 mg, 84%). O resíduo bruto foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

ESIMS: m/z 601 [M+H]<sup>+</sup>.

### Etapa 4:

Síntese de N-(3-(((3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)tio)fenil)acetamida (GTJC-023):

[00265] A uma solução de diacetato de (3R,4S,5R,6R)-2-((3-acetamidofenil)tio)-6-(acetoximetil)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)tetra-hidro-2H-piran-3,5-di-ila (180 mg, 0,3 mmol) em MeOH (5 mL), NaOMe (0,3 mL, 1M, 0,3 mmol) foi lentamente adicionado a 0°C e

agitado em temperatura ambiente durante 3 horas. Após conclusão, a mistura reacional foi adicionada com resina Amberlyst 15 (pH ~5), filtrada, lavada com MeOH (3 x 10 mL) e concentrada a vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna rápida [fase normal, sílica gel (100 a 200 de malha), gradiente de 0% a 10% de MeOH em DCM]. O sólido branco obtido foi triturado com Et<sub>2</sub>O para fornecer o composto do título como um sólido branco (68 mg, 48%).

LCMS: m/z 475 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), 75,88% em 4,40 minutos e 22,76% em 4,63 minutos.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>):  $\mu$  2,04 (s, 3H), 3,35 - 4,05 (sinais de sobreposição, m, 4H), 4,12 - 5,67 (sinais de sobreposição, m, 6H), 7,23 - 7,31 (m, 3H), 7,36 - 7,52 (m, 2H), 7,67 - 7,76 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,69, 8,88 (cada singlete, 1H), 9,96, 10,01 (cada singlete, 1H).

#### Etapa 5:

N-(3-(((3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-dihidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)sulfonil)fenil)acetamida (GTJC-029):

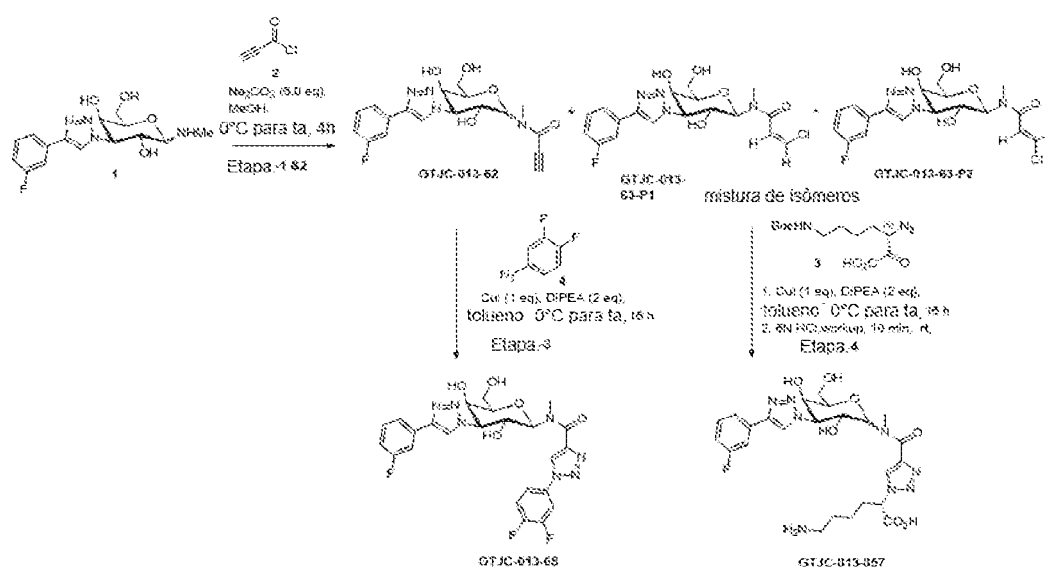
[00266] A uma solução de N-(3-(((3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-dihidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)tio)fenil)acetamida (30 mg, 0,063 mmol) em DCM (4 mL), m-CPBA (15 mg, 0,063 mmol) foi adicionado a 0 °C e agitado na mesma temperatura durante 2 horas. Após conclusão, a mistura reacional foi extinta com NaOH aquoso (10 mL, 2M) e a camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentradas a vácuo. O resíduo foi triturado com Et<sub>2</sub>O para fornecer o composto do título como um sólido branco (16 mg, 50%).

LCMS: m/z 475 [M+H]<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), 22,84% em 4,18 minutos, 64,79% em 4,29 minutos, 8,33% em 4,41 minutos, 2,40% em 4,91 minutos.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\mu$  2,07, 2,08 (cada singlete, 3H), 3,26 - 3,31 (m, 1H), 3,40 - 4,74 (sinais de sobreposição, m, 6H), 4,96 (dd,  $J = 10,6$  &  $2,3$  Hz, 1H), 5,22 - 5,98 (sinais de sobreposição, m, 2H), 7,13 - 7,17 (m, 1H), 7,46 - 7,62 (m, 3H), 7,67 - 7,78 (m, 2H), 7,83 - 7,88 (m, 1H), 8,20, 8,21, 8,27 (cada singlete, 1H), 8,67, 8,68, 8,77 (cada singlete, 1H), 10,29, 10,30, 10,34 (cada singlete, 1H).

### Esquema 13 (figura 4K)

#### Síntese de G670



#### Etapas 1 e 2:

N-((3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-dihidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-N-metilpropiolamida (GTJC-013-62):

[00267] A uma solução de (2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(hidroximetil)-6-(metilamino)tetra-hidro-2H-piran-3,5-diol (300 mg, 0,8875 mmol) em MeOH (10 mL),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (940 mg, 8,8757 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi resfriada para  $0^\circ\text{C}$ . Cloreto de propioloila (156 mg, 1,7751 mmol) foi lentamente adicionado a  $0^\circ\text{C}$  e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após conclusão, a mistura reacional foi concentrada a vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de

coluna rápida [fase normal, sílica gel (100 a 200 de malha), gradiente de 0 a 10% de MeOH em DCM] para fornecer mistura de N-((3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-dihidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-N-metilpropiolamida (GTJC-013-62, isômero único  $\beta$ , 2 mg) como um sólido branco, (Z)-3-cloro-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-dihidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-N-metilacrilamida (GTJC-013-63-P1, isômero único  $\beta$ , 2 mg) como um sólido branco e (E)-3-cloro-N-((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-dihidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-N-metilacrilamida (GTJC-013-63-P2, isômero único  $\beta$ , 1 mg) como um sólido branco.

[00268] HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 390,13, encontrada: 391,16 [M+H]<sup>+</sup>

LCMS (GTJC-013-62): m/z 391 [M+H]<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) 95,11% em 3,88 minutos.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>, (GTJC-013-62, isômero único  $\beta$ ):  $\mu$  8,74 (s, 1H), 7,73 – 7,75 (m, 1H), 7,68 - 7,70 (m, 1H), 7,47 - 7,52 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 5,66 (d, 1H, J<sub>1-2</sub> = 6,12 Hz,  $\alpha$ -H-1), 3,80 - 5,51 (m, 7H), 3,51 - 3,53 (m, 2H), 3,15 - 3,17 (m, 2H), 2,89 (s, 2H).

HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 426,11, encontrada: 427,11 [M+H]<sup>+</sup>

LCMS (GTJC-013-63-P1): m/z 427,1 [M+H]<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) 93,52% em 3,96 minutos.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, (GTJC-013-63-P1, isômero único  $\beta$ ):  $\mu$  8,73 (s, 1H), 7,53 – 7,75 (m, 1H), 7,68-7,70 (m, 1H), 7,47 - 7,52 (m, 1H), 7,13 - 7,17 (m, 1H), 6,74 - 6,76 (m, 1H), 6,65 -6,67 (m, 1H), 5,60 (d, 1H, J<sub>1-2</sub> = 8,6 Hz,  $\alpha$ -H-1), 5,30 - 5,37 (m, 1H), 4,91 - 4,95 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,81 (t, J = 5,96 Hz,

1H), 3,51 (m, 2H), 2,90 (s, 3H).

[00269] HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 426,11, encontrada: 427,14 [M+H]<sup>+</sup>

LCMS (GTJC-013-63-P2): m/z 427,1 [M+H]<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), 90,74% em 4,22 minutos.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) (GTJC-013-63-P2, isômero único β): μ 8,74 (s, 1H), 7,73 - 7,75 (m, 1H), 7,68 - 7,71 (m, 1H), 7,47 - 7,52 (m, 1H), 7,31 - 7,34 (m, 1H), 7,13 - 7,17 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 5,59 (m, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,22 (d, 1H, J<sub>1-2</sub> = 8,84 Hz, α-H-1), 4,98 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,92 - 3,93 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,90 (s, 3H).

[00270] (S)-6-amino-2-(4-(((3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)(metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)hexanoico acid (GTJC-057):

[00271] A uma solução de N-((3R,4S,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-N-metilpropiolamida (100 mg 0,2564 mmol) em tolueno (5 mL), foi adicionado DIPEA (66,15 mg, 0,5128 mmol), Cul (48,50 mg, 0,2564 mmol) e ácido (S)-3-azido-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-oxoepatoico (92,7 mg, 0,3076 mmol) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente. Após 12 horas, a mistura reacional foi extinta com HCl (5 mL), em seguida agitada durante 30 minutos. O composto orgânico da camada aquosa separada foi extraída com 5% de MeOH em DCM (3 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida em uma temperatura de 45°C para fornecer o composto do título como um sólido branco (GTJC-057, isômero único β, 15 mg, 5,2%).

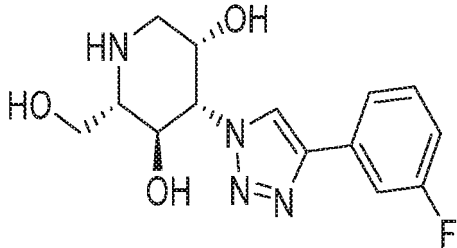
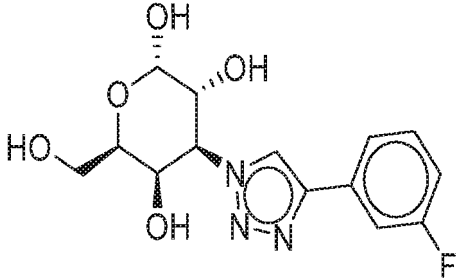
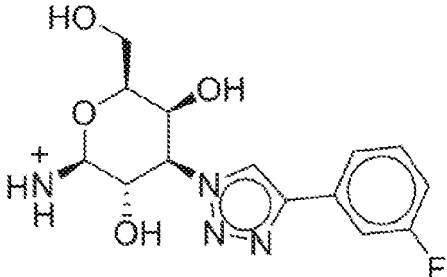
[00272] HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>7</sub> 562,23,

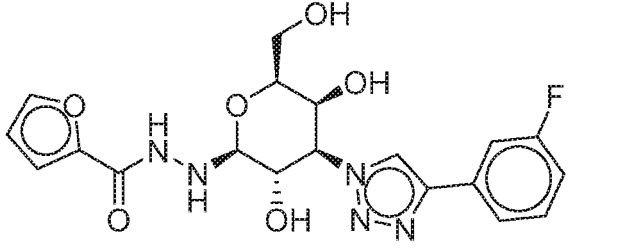
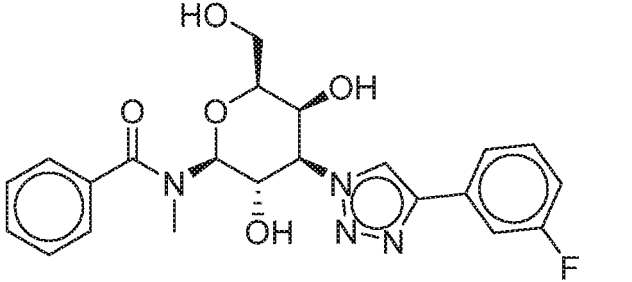
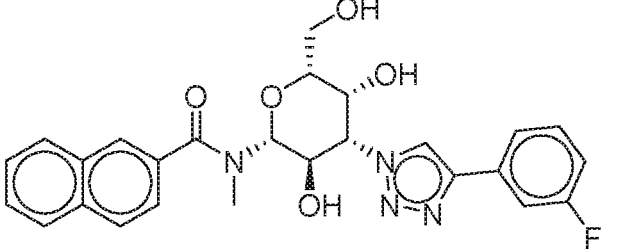
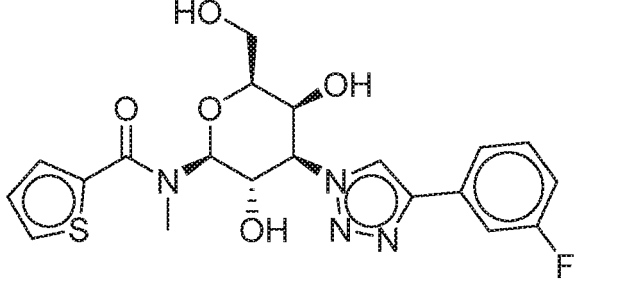
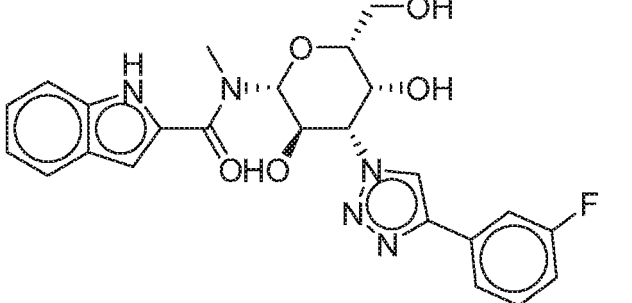
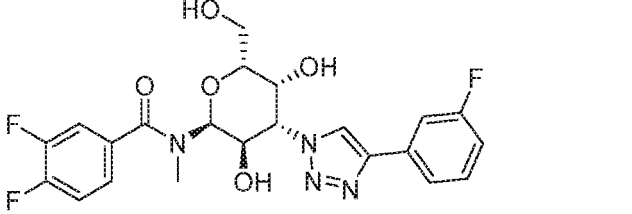
encontrada: 563,38 [M+H]<sup>+</sup>

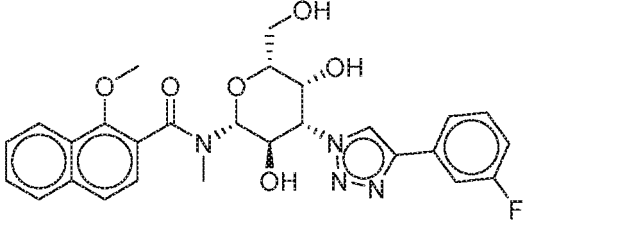
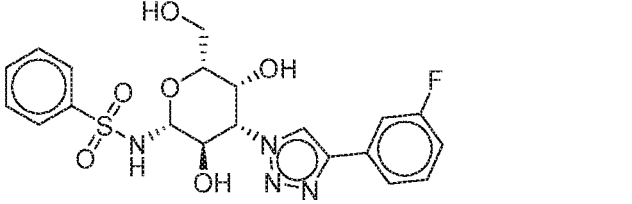
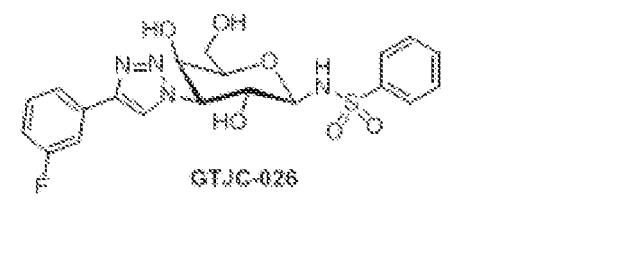
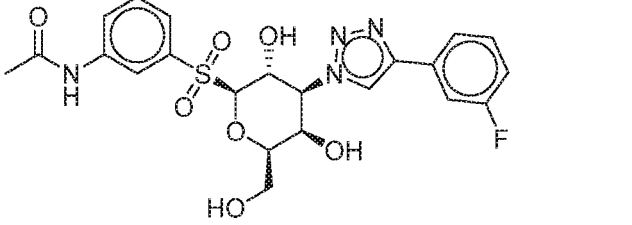
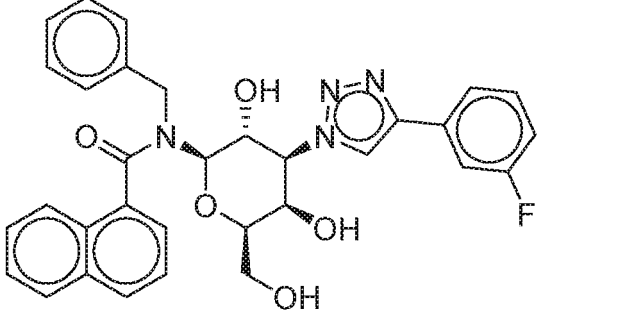
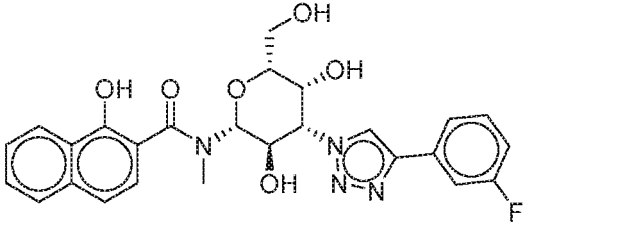
[00273] LCMS: m/z 563,3 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>) 98,41% em 3,13 minutos.

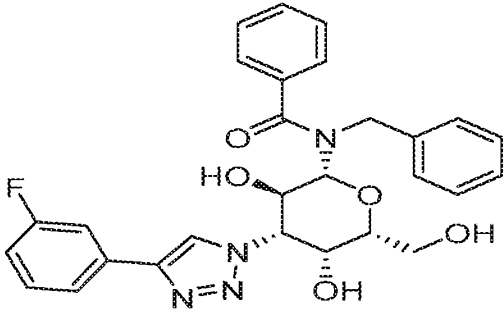
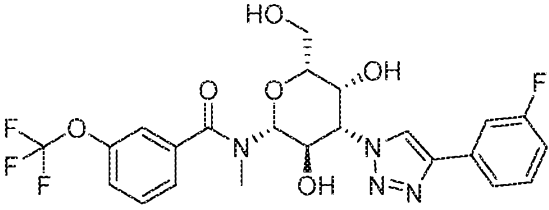
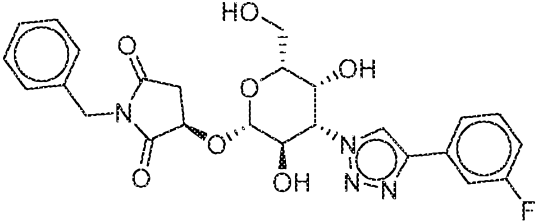
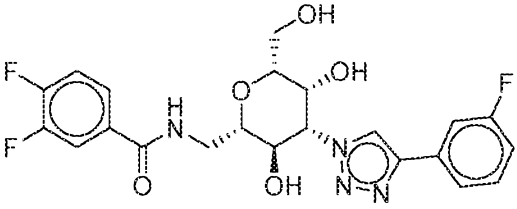
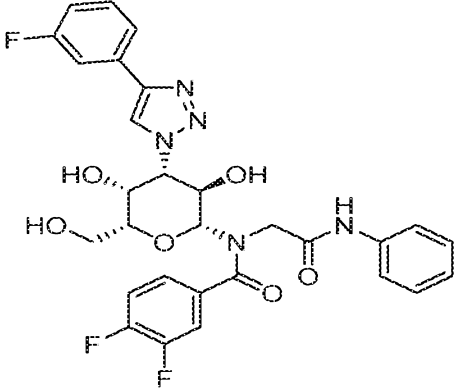
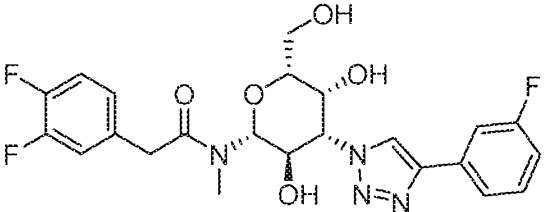
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>, isômero único β):  $\mu$  8,77 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,68 - 7,75 (m, 2H), 7,38 - 7,57 (m, 1H), 7,12 - 7,16 (t, J = 8,42 Hz, 1H), 5,72 (d, 1H, J<sub>1-2</sub> = 7,8 Hz,  $\alpha$ -H-1), 5,64 (m, 1H), 5,25 - 5,35 (m, 1H), 4,61 - 4,70 (m, 1H), 4,51 (bs, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,31 - 3,35 (m, 2H), 3,26 - 3,31 (m, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,49 - 2,54 (m, 2H), 2,44 (s, 1H), 2,13 - 2,24 (m, 1H), 1,55 - 1,59 (m, 1H), 1,29 (m, 1H).

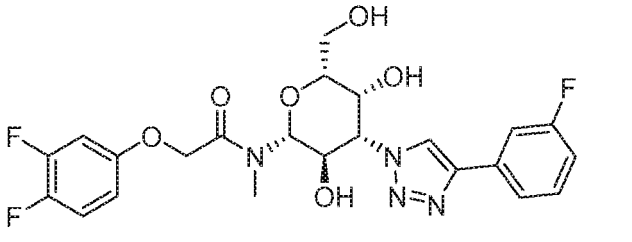
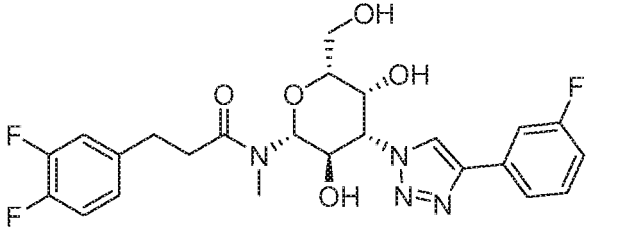
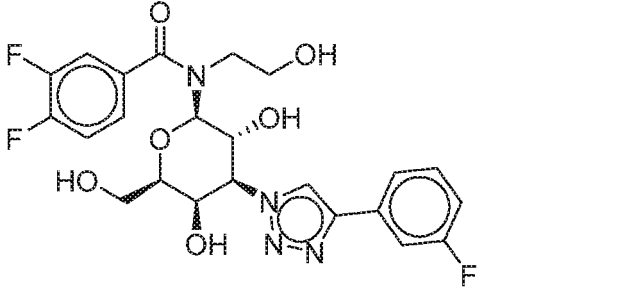
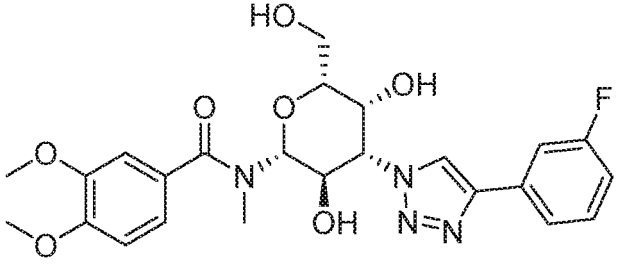
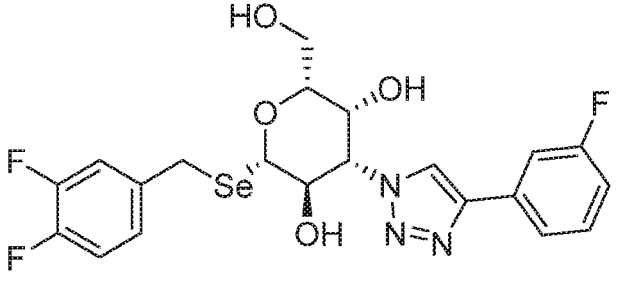
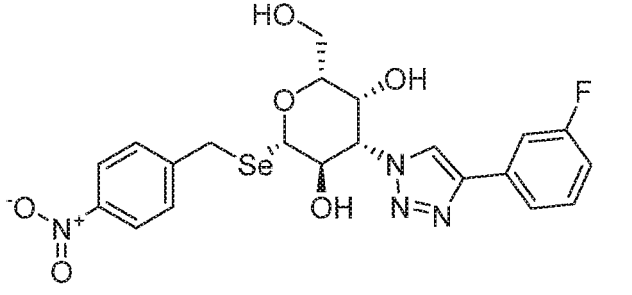
**Tabela 1-** Compostos exemplares com inibição de galectina-3 de acordo com algumas modalidades

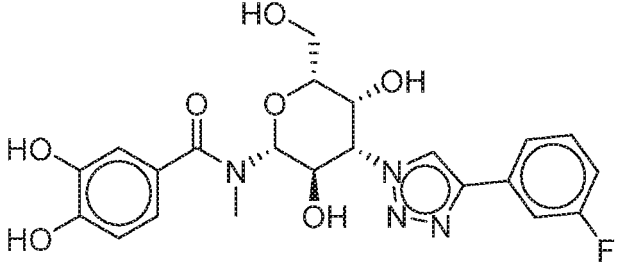
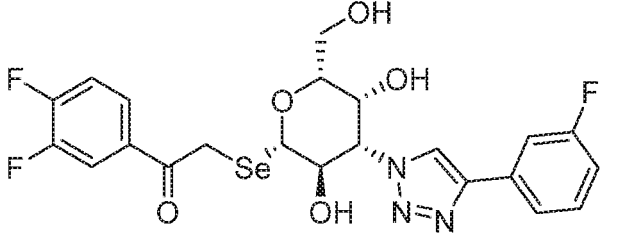
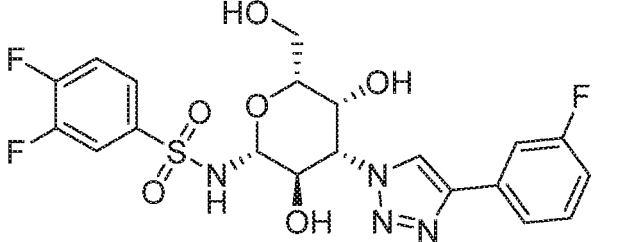
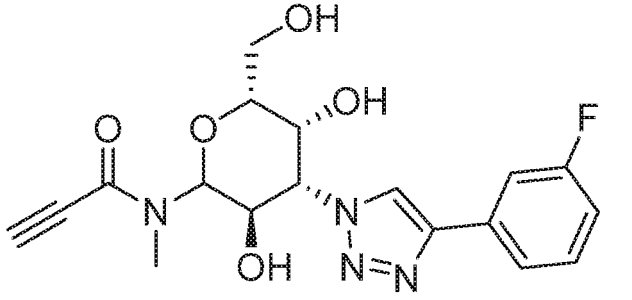
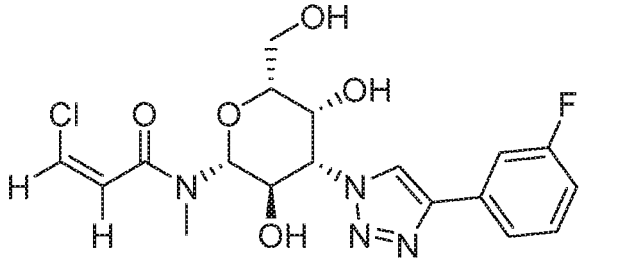
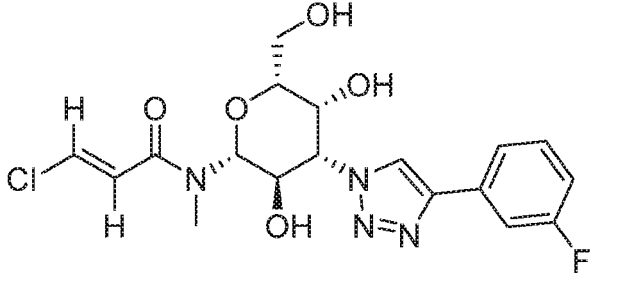
Estruturas	Código do Inventário
	<p>G603 intermediário 1 derivado de Iminogalactose</p>
	<p>G606 intermediário 2 Derivado de carbogalactose</p>
	<p>G609 intermediário 3 Derivado de aminogalactose</p>

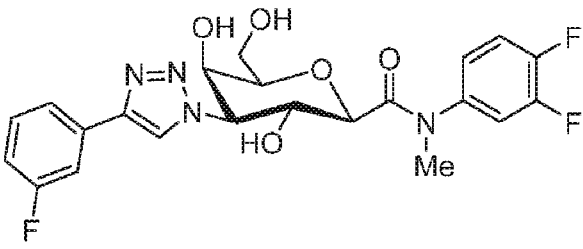
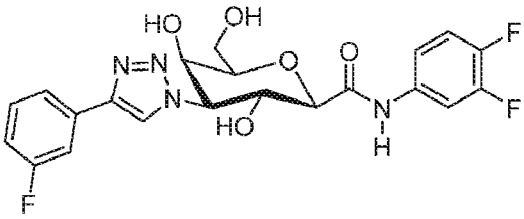
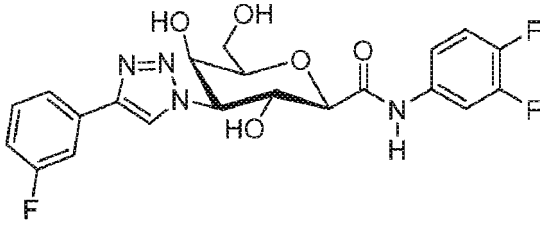
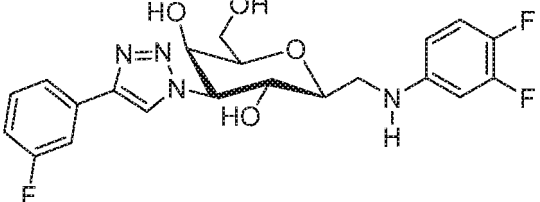
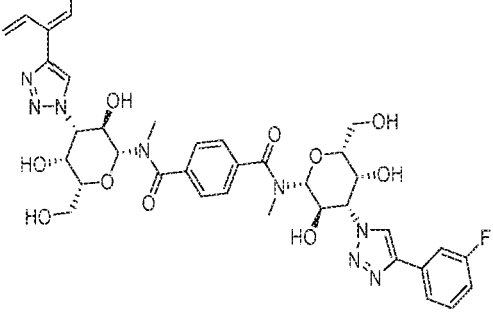
Estruturas	Código do Inventário
	G611
	G610
	G617
	G620
	G622
	G628

Estruturas	Código do Inventário
 <chem>CN(C)C(=O)c1ccc2ccccc2c1[C@@H]1O[C@H](c2cc(F)ccn2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	G629
 <chem>O=C1N(S(=O)(=O)Cc2ccccc2)[C@H](c2cc(F)ccn2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	G630
 <chem>O=C1N(S(=O)(=O)Cc2ccccc2)[C@H](c2cc(F)ccn2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem> GTJC-026	G631
 <chem>CC(=O)c1cccc(c1)N(S(=O)(=O)Cc2ccccc2)[C@H](c2cc(F)ccn2)[C@H](O)[C@@H](CO)[C@H]1O[C@H](O)[C@H]1O</chem>	G632
 <chem>O=C1N(S(=O)(=O)Cc2ccccc2)[C@H](c2cc(F)ccn2)[C@H](O)[C@@H](CO)[C@H]1O</chem>	G633
 <chem>CN(C)C(=O)c1ccc(O)c2ccccc12[C@@H]1O[C@H](c2cc(F)ccn2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	G635

Estruturas	Código do Inventário
	G639
	G642
	G646
	G647
	G648
	G649

Estruturas	Código do Inventário
 <chem>CN(C)C(=O)Oc1ccc(F)c(F)c1[C@@H]2O[C@H](c3nn[nH]3c4ccc(F)cc4)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]2O</chem>	G651
 <chem>CN(C)C(=O)CCc1ccc(F)c(F)c1[C@@H]2O[C@H](c3nn[nH]3c4ccc(F)cc4)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]2O</chem>	GS-052
 <chem>OC[C@H]1O[C@@H](C(=O)Nc2ccc(F)c(F)c2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O[C@@H]3c4nn[nH]4c5cc(F)ccc53</chem>	G653
 <chem>CN(C)C(=O)c1ccc(OC)c(OC)c1[C@@H]2O[C@H](c3nn[nH]3c4ccc(F)cc4)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]2O</chem>	G655
 <chem>C[C@@H]1O[C@H](SeCc2ccc(F)c(F)c2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O[C@@H]3c4nn[nH]4c5ccc(F)cc53</chem>	G656
 <chem>[O-][N+](=O)c1ccc(Se[C@@H]2O[C@H](c3nn[nH]3c4ccc(F)cc4)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]2O)cc1</chem>	G657

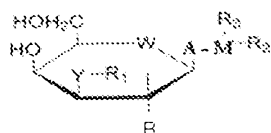
Estruturas	Código do Inventário
	G658
	G662
	G666
	G667
	G668
	G669

Estruturas	Código do Inventário
	G678
	G678
	G679
	G680
	G637

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula 1 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo:

Fórmula 1



caracterizado pelo fato de que A é independentemente selecionado do grupo que consiste em NRa, CRb, PRc, e aminoácido,

em que M é independentemente selecionado do grupo que consiste em NRa, CRb, PRc, ORd, SRe aminoácido, e derivados de hidrocarbonetos hidrofóbicos incluindo substituições heterocíclicas de 3 ou mais átomos,

em que Ra é selecionado do grupo que consiste em H, H2, CH3, COOH, NH2, COMe, halogênio e combinações dos mesmos,

em que Rb é selecionado do grupo que consiste em H, H2, O, OH, CH3, COOH, NH2, COMe, halogênio e combinações dos mesmos,

em que Rc é selecionado do grupo que consiste em O2, PO2, OH, halogênio e combinações dos mesmos,

em que Rd é selecionado do grupo que consiste em H, CH3, e combinações dos mesmos,

em que Re é selecionado do grupo que consiste em OH, O2, S, halogênio e combinações dos mesmos,

em que B é OH, NH2, NHAc, ou NH-alquila, em que um grupo alquila compreende de 1 a 18 carbonos,

em que W é selecionado do grupo que consiste em O, S, CH2, NH, e Se,

em que Y é selecionado do grupo que consiste em O, S, NH, CH2, Se, S, P, aminoácido, e derivados de hidrocarbonetos hidro-

fóbicos lineares e hidrofóbicos cíclicos incluindo substituições heterocíclicas de peso molecular de cerca de 50-200 D e combinações dos mesmos,

em que  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em H, O<sub>2</sub>, CO, NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, SO, PO<sub>2</sub>, PO, CH<sub>3</sub>, hidrocarboneto linear, e hidrocarboneto cíclico, e

em que o hidrocarboneto é um de a) um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos, um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo carbóxi, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo carbóxi, um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo amino, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo amino, um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos substituído tanto com um grupo amino quanto um grupo carbóxi, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído tanto com um grupo amino quanto um grupo carbóxi, e um grupo alquila substituído com um ou mais halogênios, b) um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo amino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído, c) um grupo naftila, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo naftila substituído

com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo amina, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído, d) um grupo heteroarila, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo amina, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído, e e) um sacarídeo, um sacarídeo substituído, D-Galactose, DesoxiGalactose, D-Galactose substituída, D-Galactose substituída com C3-[1,2,3]-triazol-1-ila, hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo arila, um grupo heteroarila, e um heterociclo e derivados, um grupo amina, um grupo amina substituído, um grupo imino, ou um grupo imino substituído.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A-M é um espaçador de pelo menos 2 átomos compreendendo uma amida  $-N(-R_a)-C(=O)-$ , sulfonamida  $-N(-H)-S(=O_2)-$ , um metiléter  $-C(-H_2)-O-$  metiléster  $-C(=O)-O-$ , carbossulfona -

C(-H<sub>2</sub>)-S(=O)(=O)-, fosfato -O-P(=O)(-OH)-, difosfato -O-P(=O)(-O)-O-P(=O)(-O)-, Hidrazida -N(-H)-N(-H)-, aminoácido, ou combinações dos mesmos.

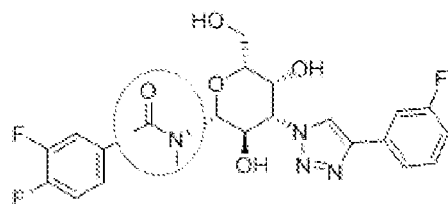
3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A-M é um espaçador ligado ao carbono anomérico e compreende de um espaçador de amida -N(-R<sub>a</sub>)-C(=O)-, sulfonamida -N(-H)-S(=O)<sub>2</sub>-, um metiléter -C(-H<sub>2</sub>)-O- metiléster -C(=O)-O-, carbossulfona -C(-H<sub>2</sub>)-S(=O)(=O)-, fosfato -O-P(=O)(-OH)-, difosfato -O-P(=O)(-O)-O-P(=O)(-O)-, carbo-hidrazida -C(=O)-NH-NH-, sulfonohidrazida -S(=O)<sub>2</sub>-NH-NH-, e di-hidrazida fosfônica -P(=O)(-NH-NH<sub>2</sub>)(NH-NH-).

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A-M é um espaçador de 2 ou mais átomos ligados por uma ligação única ou dupla: C-C, C=C, C-P, C-N, C-O, N-C, N-N, N=N, N-S, N-P, S-N, P-O, O-P, ou combinação das mesmas.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o espaçador de A-M compreende ligação de PO<sub>2</sub> ou PO<sub>2</sub>-PO<sub>2</sub> ligada ao carbono anomérico e a um ou mais átomos tais como C ou N ou O ou S.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que C ou N é ligado ao carbono anomérico e PO<sub>2</sub> ou PO<sub>2</sub>-PO<sub>2</sub> é ligado ao C ou N.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a A-M ligada ao R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> é N'-metilamida-3,4-difluorobenzeno e Y-R<sub>1</sub> é triazol-3-fluorobenzeno:

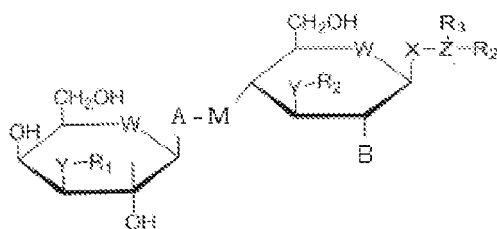


8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o espaçador de A-M é ligado a uma galactose, um ciclo-hexano de hidroxila, uma porção aromática, um grupo alquila, um grupo arila, um grupo amina, ou grupo amida.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o espaçador de A-M liga simetricamente dois galactosídeos ou derivados substituídos dos mesmos.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o espaçador de A-M liga simetricamente dois galactosídeos ou derivados substituídos dos mesmos.

11. Composto ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo tendo Fórmula 2:



caracterizado pelo fato de que A-M é a representação de um espaçador de pelo menos 2 átomos compreendendo uma amida -N(-R<sub>a</sub>)-C(=O)-, sulfonamida -N(-H)-S(=O)<sub>2</sub>-, um metiléter -C(-H<sub>2</sub>)-O- metiléster -C(=O)-O-, carbossulfona -C(-H<sub>2</sub>)-S(=O)(=O)-, fosfato -O-P(=O)(-OH)-, difosfato -O-P(=O)(-O)-O-P(=O)(-O)-, carbo-hidrazida -C(=O)-NH-NH-, sulfono-hidrazida -S(=O)<sub>2</sub>-NH-NH-, e di-hidrazida fosfônica -P(=O)(-NH-NH<sub>2</sub>)(NH-NH-) ou combinações dos mesmos,

em que A é independentemente selecionado do grupo que consiste em NR<sub>a</sub>, CR<sub>b</sub>, PR<sub>c</sub>, e aminoácido,

em que M é independentemente selecionado do grupo que consiste em NR<sub>a</sub>, CR<sub>b</sub>, PR<sub>c</sub>, OR<sub>d</sub>, SR<sub>e</sub> aminoácido, e derivados de hidrocarbonetos hidrofóbicos incluindo substituições heterocíclicas de 3 ou mais átomos.

em que Ra é selecionado do grupo que consiste em H, H<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, COOH, NH<sub>2</sub>, COMe, halogênio e combinações dos mesmos,

em que Rb é selecionado do grupo que consiste em H, H<sub>2</sub>, O, OH, CH<sub>3</sub>, COOH, NH<sub>2</sub>, COMe, halogênio e combinações dos mesmos,

em que Rc é selecionado do grupo que consiste em O<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>, OH, halogênio e combinações dos mesmos,

em que Rd é selecionado do grupo que consiste em H, CH<sub>3</sub>, e combinações dos mesmos,

em que Re é selecionado do grupo que consiste em OH, O<sub>2</sub>, S, halogênio e combinações dos mesmos,

em que B é OH, NH<sub>2</sub>, NHAc, ou NH-alquila, em que a alquila compreende de 1 a 18 carbonos,

em que W é selecionado do grupo que consiste em O, S, CH<sub>2</sub>, NH, ou Se,

em que X é selecionado do grupo que consiste em O, N, S, CH<sub>2</sub>, NH, e PO<sub>2</sub>,

em que Y e Z são independentemente selecionados do grupo que consiste em O, S, C, NH, CH<sub>2</sub>, Se, S, P, aminoácido, e derivados de hidrocarbonetos hidrofóbicos lineares e hidrofóbicos cíclicos incluindo substituições heterocíclicas de peso molecular de cerca de 50-200 D e combinações dos mesmos,

em que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, são independentemente selecionados do grupo que consiste em CO, O<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, SO, PO<sub>2</sub>, PO, CH, Hidrogênio, hidrocarboneto linear hidrofóbico, e hidrocarboneto cíclico hidrofóbico, em que o hidrocarboneto é um de:

a) um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos, um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo carbóxi, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo carbóxi, um grupo

alquila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo amino, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído com um grupo amino, um grupo alquila de pelo menos 3 carbonos substituído tanto com um grupo amino quanto um grupo carbóxi, um grupo alquenila de pelo menos 3 carbonos substituído tanto com um grupo amino quanto um grupo carbóxi, e um grupo alquila substituído com um ou mais halogênios;

b) um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo amino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo fenila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído,

c) um grupo naftila, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo amino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo naftila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído; e

d) um grupo heteroarila, um grupo heteroarila substituído

com pelo menos um grupo carbóxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um halogênio, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo alcóxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo nitro, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo sulfo, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo amino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo alquilamino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo dialquilamino, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo hidróxi, um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbonila e um grupo heteroarila substituído com pelo menos um grupo carbonila substituído,

e) sacarídeo, um sacarídeo substituído, D-Galactose, D-Galactose substituída, D-Galactose substituída com C3-[1,2,3]-triazol-1-ila, hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo arila, um grupo heteroarila, e um heterociclo e derivados; um grupo amino, um grupo amino substituído, um grupo imino, ou um grupo imino substituído.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o espaçador de A-M de pelo menos 2 átomos tem uma liberdade rotacional e comprimento configurados para permitir uma interação de cerca de 1 nM a cerca de 50  $\mu$ M para um epítipo de CRD de galectina.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que os hidrocarbonetos hidrofóbicos lineares e cíclicos incluindo substituições heterocíclicas têm um peso molecular de cerca de 50 a 200 D.

14. Composto ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ter a fórmula de tabela 1.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 ou 14, caracterizado pelo fato de que o composto está em uma forma cristalina.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 ou 14, caracterizado pelo fato de que o composto está em uma forma livre.

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 ou 14, caracterizado pelo fato de que a forma livre é um anidrato.

18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 ou 14, caracterizado pelo fato de que a forma livre é um hidrato.

19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 ou 14, caracterizado pelo fato de que o composto liga a Galectina 3, Galectina 1, Galectina 8, Galectina 9 ou combinações dos mesmos.

20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 ou 14, caracterizado pelo fato de que o composto tem uma afinidade de cerca de 1 nM a cerca de 50  $\mu$ M para galectina-3.

21. Composição, caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de composto como definido em qualquer uma das reivindicações 11 a 11 ou 14 e um adjuvante, excipiente, veículo de formulação farmacologicamente eficaz ou combinações dos mesmos.

22. Composição, caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11 ou 14 e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um fármaco anti-inflamatório, vitamina, droga farmacêutica, fármaco nutracêutico, suplemento, ou combinações dos mesmos.

23. Método de tratamento de uma doença em um indivíduo em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de compreender a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo

menos um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11 ou 14.

24. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a doença é um distúrbio relacionado à doença patológica devido à galectina-3 elevada.

25. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a doença é esteato-hepatite não alcoólica, fibrose, cirrose, distúrbio inflamatório, distúrbio autoimune, condição neoplásica, distúrbio metabólico ou câncer.

26. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o distúrbio inflamatório é doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, esclerose múltipla, Lúpus eritematoso sistêmico, artrite, artrite reumatoide, asma ou colite ulcerativa.

27. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que a fibrose é fibrose hepática, fibrose renal, fibrose pulmonar, ou fibrose cardíaca.

28. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o distúrbio autoimune é artrite reumatoide ou esclerose múltipla.

29. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a doença é insuficiência cardíaca, arritmias, ou cardiomiopatia urêmica.

30. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a doença é uma doença pulmonar e renal crônica.

31. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a doença é um distúrbio de pele autoimune, proliferativo e fibrótico, opcionalmente psoríase ou dermatite atópica.

32. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a condição neoplásica é uma doença neoplásica benigna ou maligna.

FIG. 1A

Domínio de reconhecimento de carbo-hidrato (CRD) de galectina-3 –  
sítios potenciais de interação - sítio

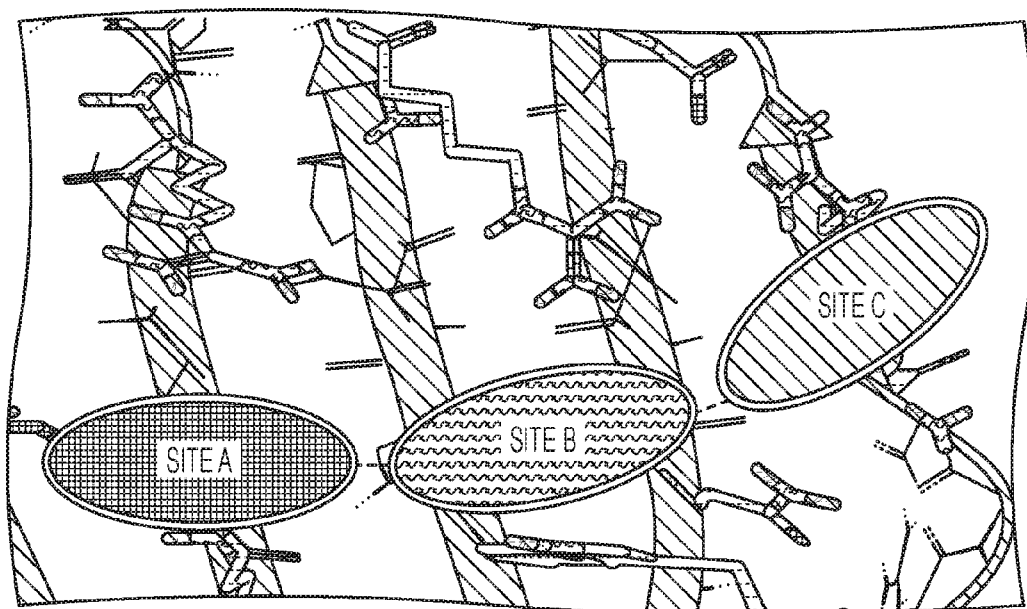


FIG. 1B

A localização domínio de reconhecimento de carbo-hidrato (CRD)  
no C-terminal de galectina-3

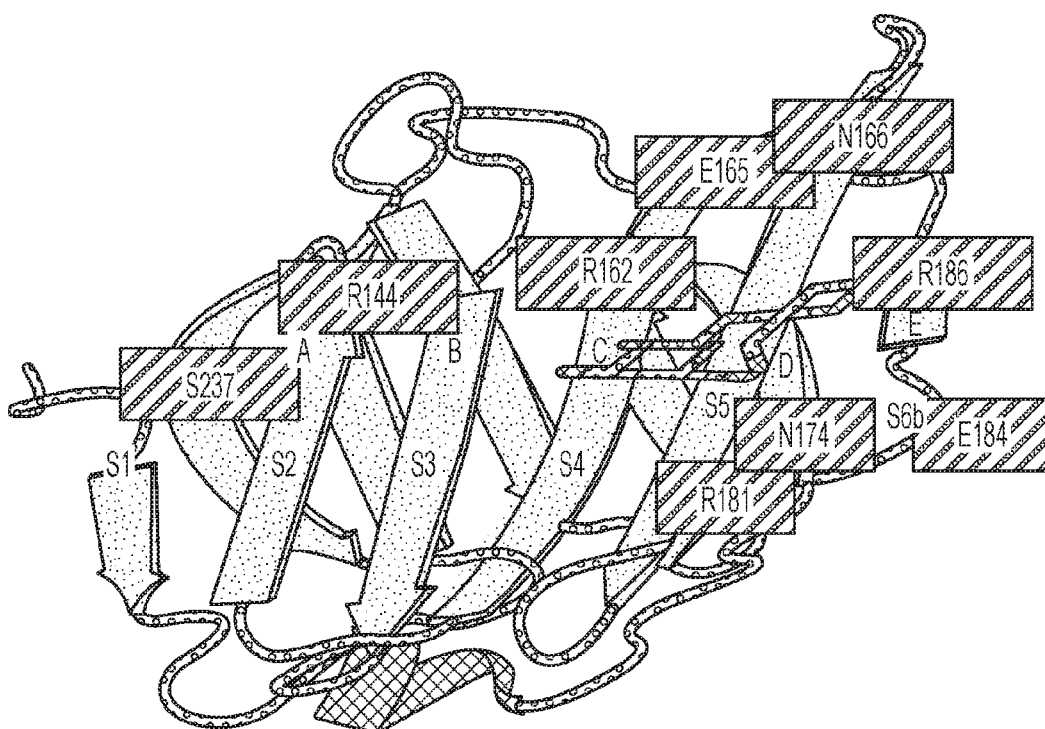


FIG. 2

Vizinhança de sítio de CDR de galectina-3 – potenciais aminoácidos cooperativos

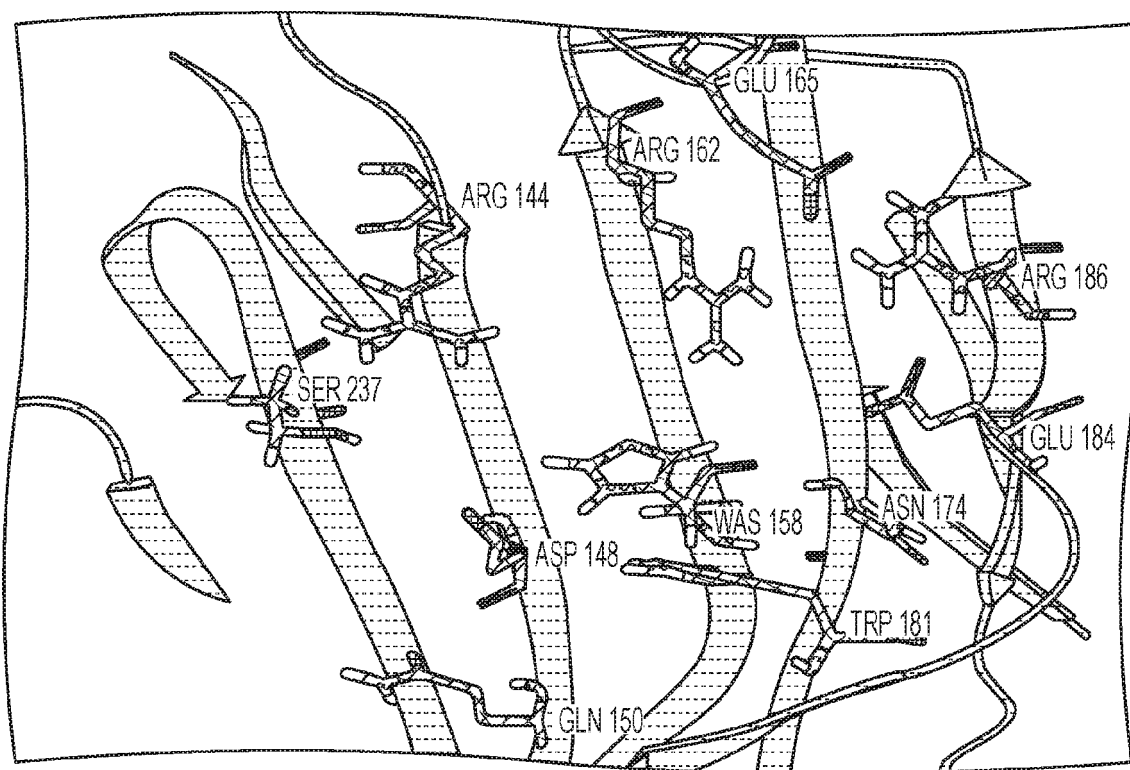


FIG. 3A

Pose predita de acoplamento de compostos ligados à galactossuccinimida

Título: GTJC-006-001

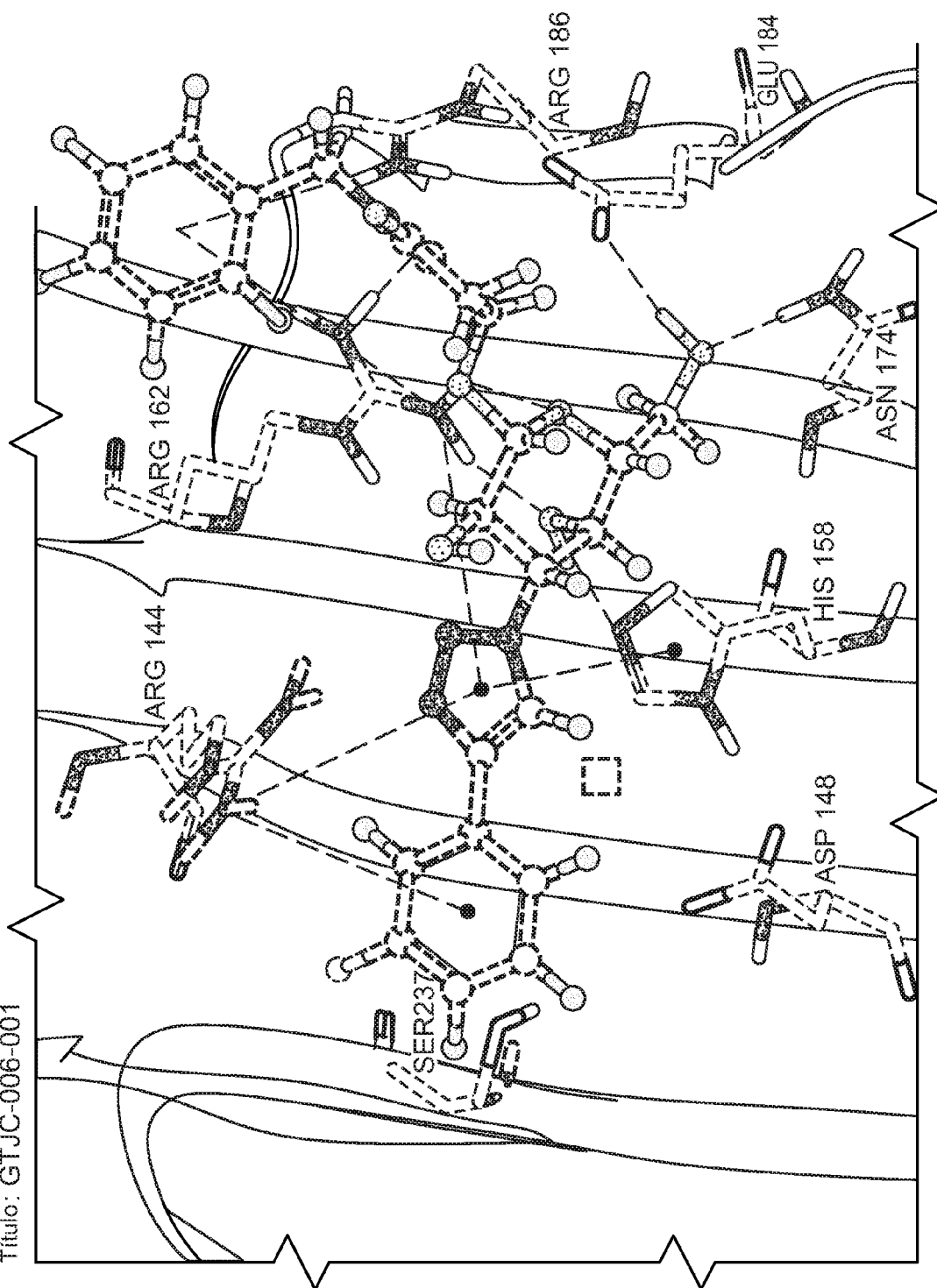


FIG. 3B

Pose predita de acoplamento de compostos ligados à galactosamida

Título : GJJC-055

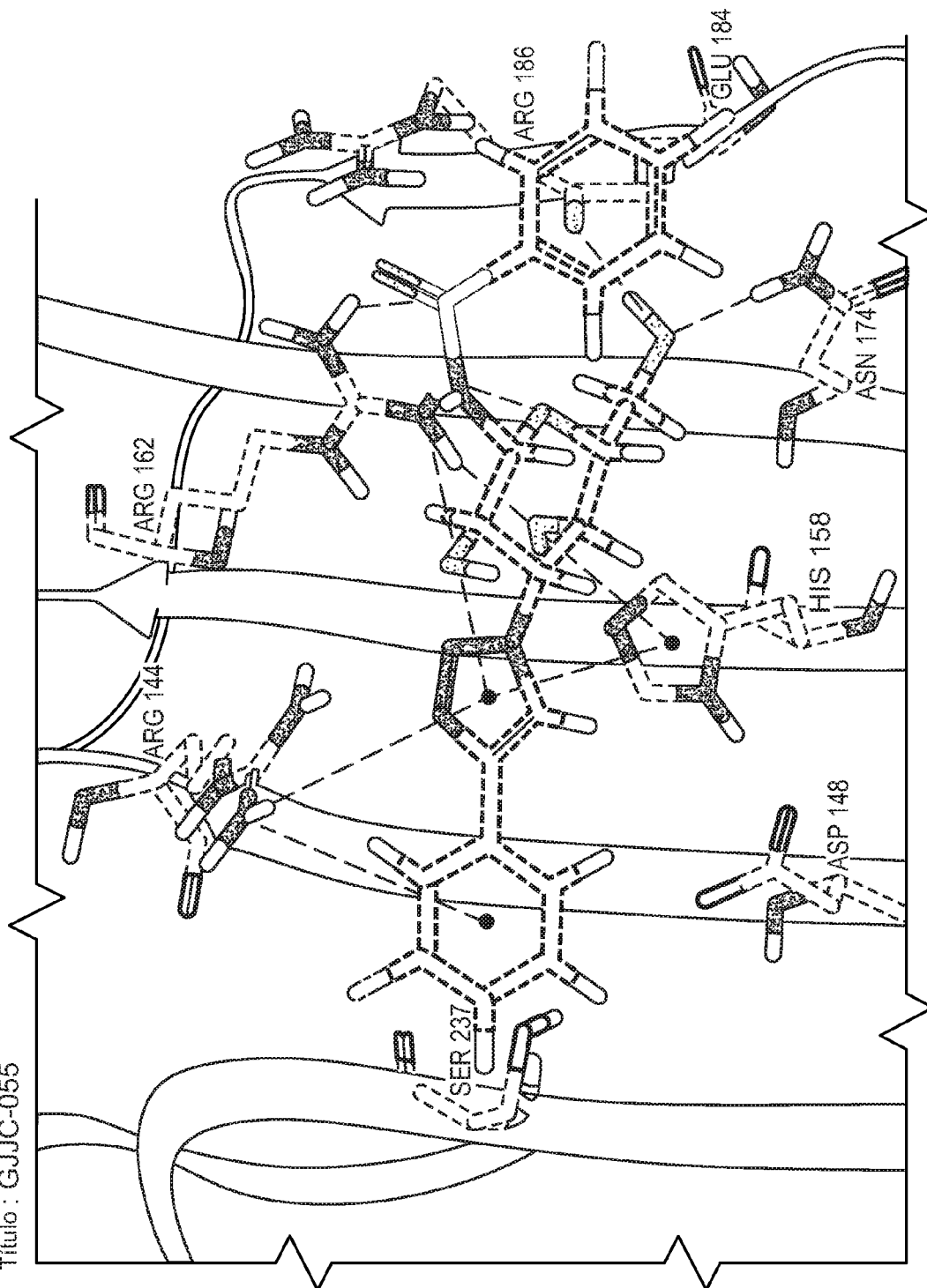
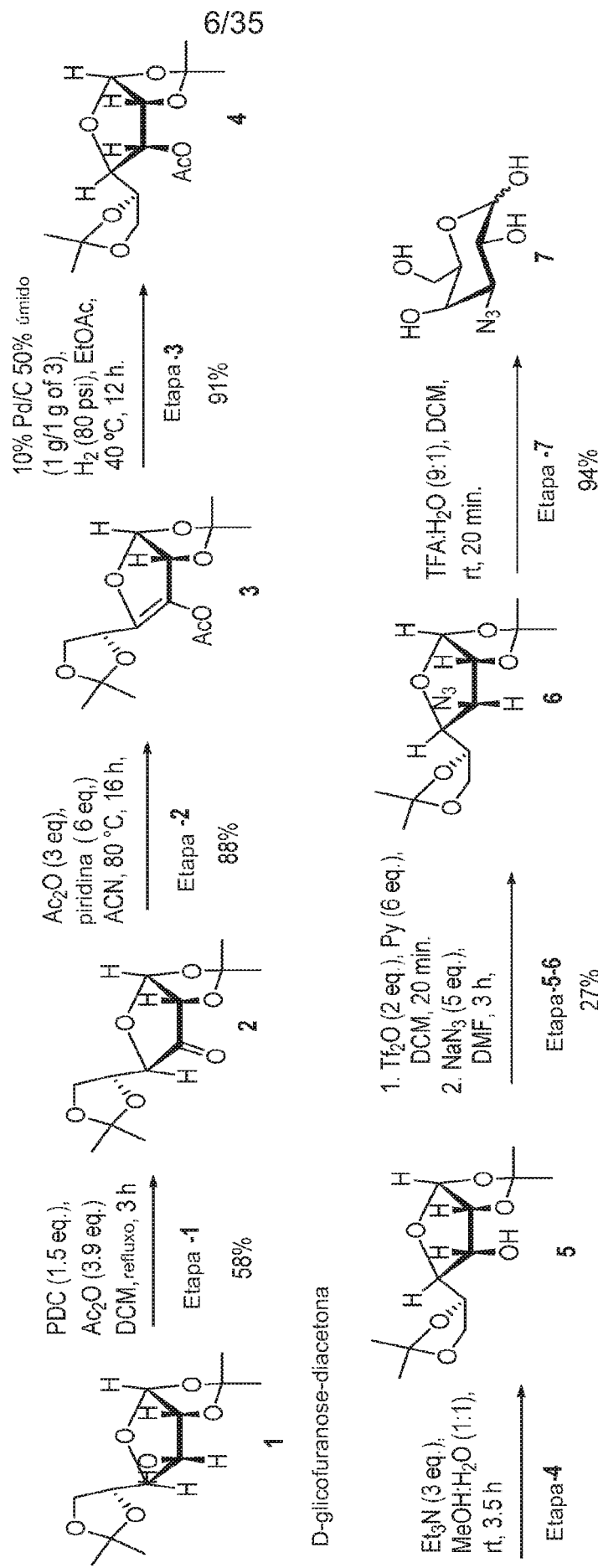


FIG. 4A

Síntese de composições de galactoamida e galactossulfonamida:

Síntese de composto intermediário:

Esquema 1



Carb. Res. 1994, 33-67

FIG. 4A  
CONTINUAÇÃO

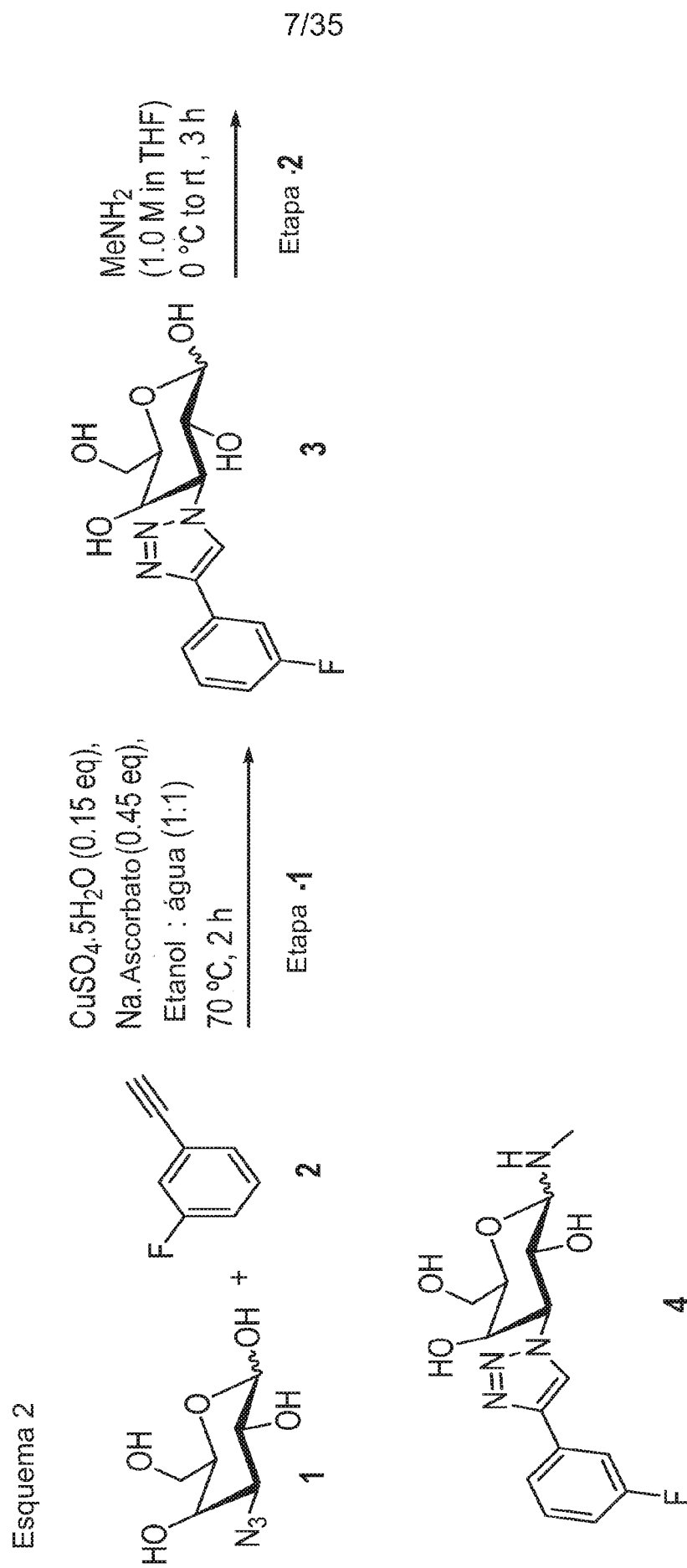
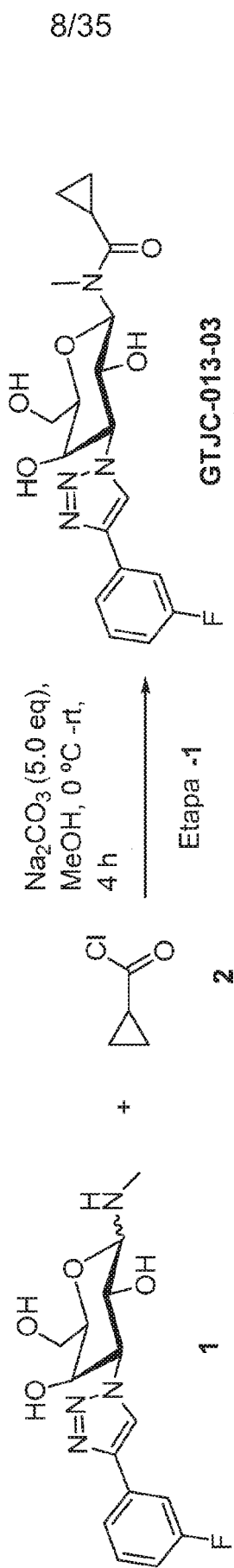


FIG. 4B

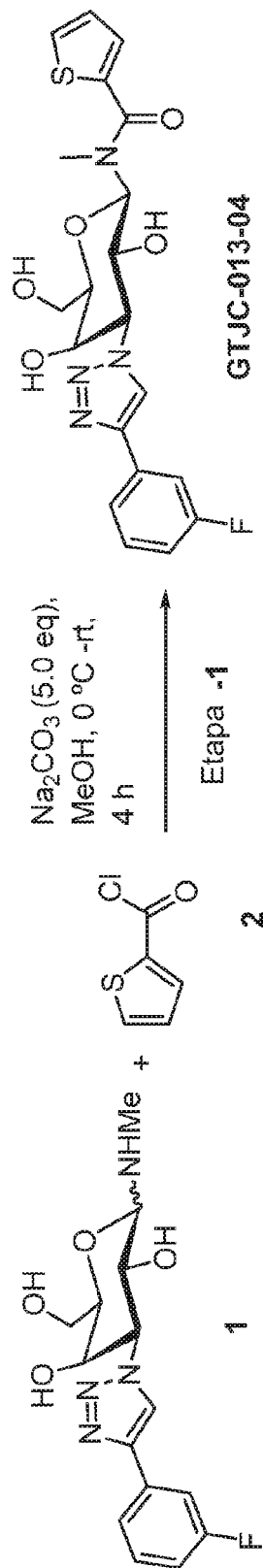
Compostos: série GTJC-013

Esquema 3 — Composto : **G623**



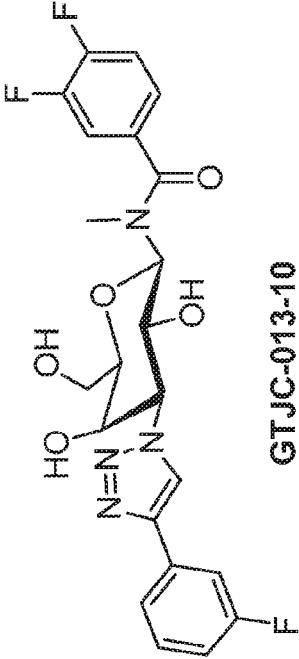
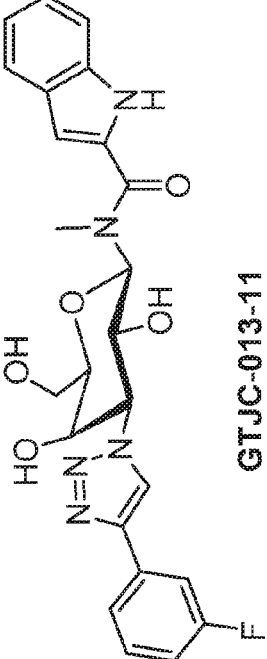
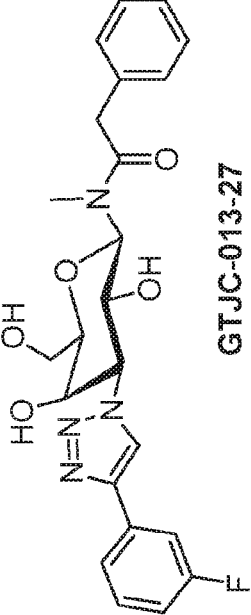
**FIG. 4B**  
CONTINUAÇÃO

Esquema 4 — Composto : **G620**



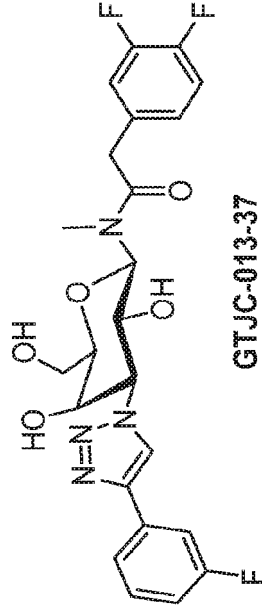
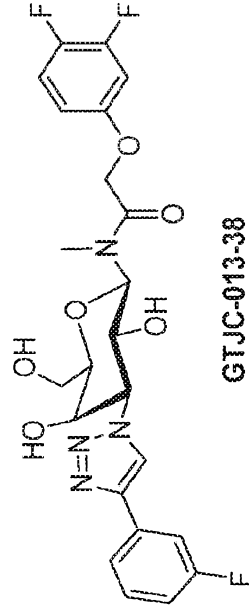
Composto : <b>G617</b>	<p>GTJC-013-08</p>
Composto : <b>G627</b>	<p>GTJC-013-09</p>

FIG. 4B CONTINUAÇÃO

Composto : <b>G628</b>	 <p style="text-align: center;"><b>GTJC-013-10</b></p>
Composto : <b>G622</b>	 <p style="text-align: center;"><b>GTJC-013-11</b></p>
Composto : <b>G641</b>	 <p style="text-align: center;"><b>GTJC-013-27</b></p>

Todos foram sintetizados seguindo o procedimentos padrão usado para **GTJC-013-03** ou **GTJC-013-04**

## FIG. 4B CONTINUAÇÃO

Composto : **G649**2-(3,4-difluorofenil)-N-((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-tetra-hidro-2H-piran-il)-N-metilacetamida (**GTJC-013-37**)Sintetizado seguindo o procedimento usado para **GTJC-013-03** ou **GTJC-013-04**Composto : **G651**-(3,4-difluorofenóxi)-N-((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-tetra-hidro-2H-piran-il)-N-metilacetamida (**GTJC-013-38**)Sintetizado seguindo o procedimento usado para **GTJC-013-03** ou **GTJC-013-04**

## FIG. 4B CONTINUAÇÃO

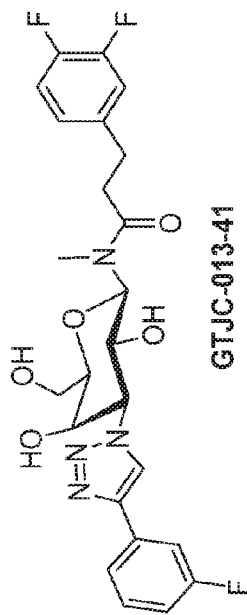
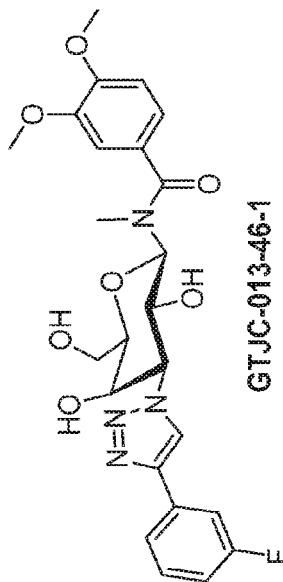
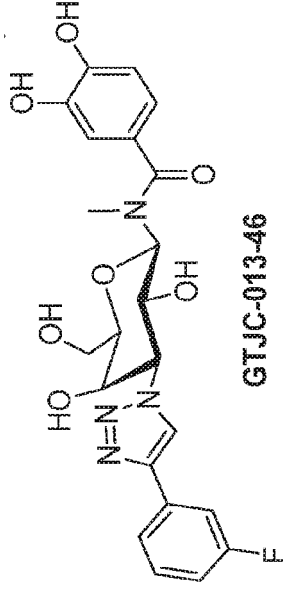
Composto : **G652**3-(3,4-difluorofenil)-N-((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)-tetra-hidro-2H-piran-yl)-N-metilpropanamida (**GTJC-013-41**):Sintetizado seguindo o procedimento usado para **GTJC-013-03** ou **GTJC-013-04**Composto : **G658**N-((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)-tetra-hidro-2H-piran-yl)-3,4-dimetóxi-N-metilbenzamida (**GTJC-013-46-1**):Sintetizado seguindo o procedimento usado para **GTJC-013-03** ou **GTJC-013-04**

FIG. 4B CONTINUAÇÃO

Composto : **G655**

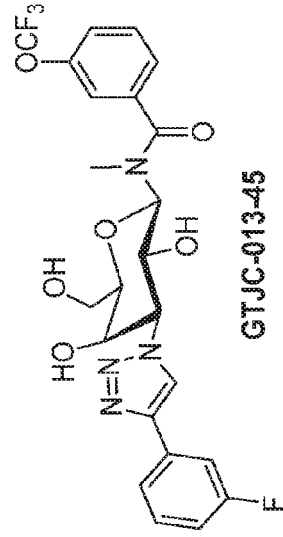
N-((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)-tetra-hidro-2H-piran-il)-3,4-di-hidróxi-N-metilbenzamida (**GTJC-013-46**):



Sintetizado seguindo o procedimento usado para **GTJC-013-23**

Composto : **G642**

N-((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)-tetra-hidro-2H-piran-il)-N-metil-3-(trifluorometoxi)benzamida (**GTJC-013-45**)

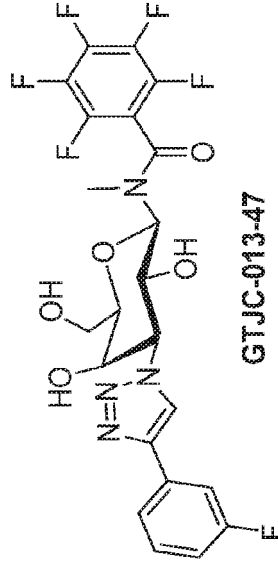


Sintetizado seguindo o procedimento usado para **GTJC-013-03** ou **GTJC-013-04**

FIG. 4B CONTINUAÇÃO

Composto : **G650**

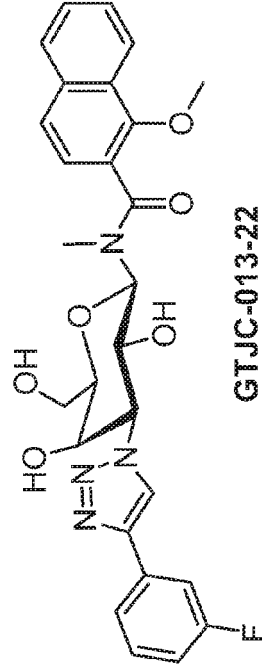
Síntese de 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-2-il)-N-metilbenzamida (**GTJC-013-47**)



Sintetizado seguindo o procedimento usado para **GTJC-013-03** or **GTJC-013-04**

Composto : **G629**

N-((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)- tetra-hidro-2H-piran-il)-1-metóxi-N-metil-2-naftamida (**GTJC-013-22**)

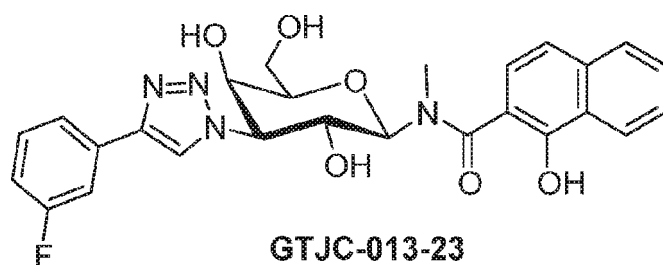
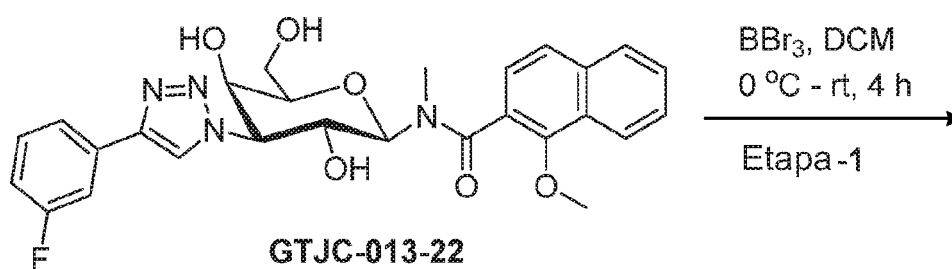


Sintetizado seguindo o procedimento usado para **GTJC-013-03** ou **GTJC-013-04**

FIG. 4C

Composto : **G635**

Esquema 5



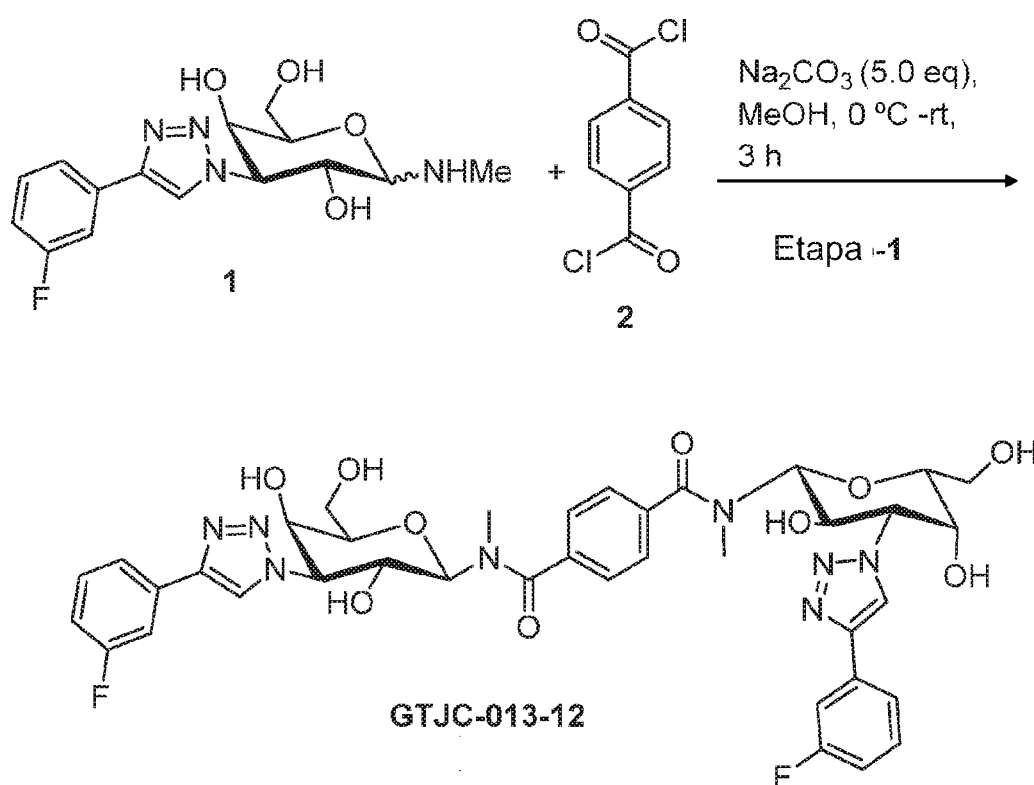
N-((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)-tetra-hidro-2H-piran-il)-1-metóxi-N

metil-2-naftamida (**GTJC-013-23**):

FIG. 4D

Composto : **G637**

Esquema 6



N1,N4-bis((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidróxi-6-(hidroximetil)-tetra-hidro-2H-piran-il)-

N1,N4-dimetiltereftalamida (**GTJC-013-12**):

FIG. 4E

Composto : **G638**

Esquema 7

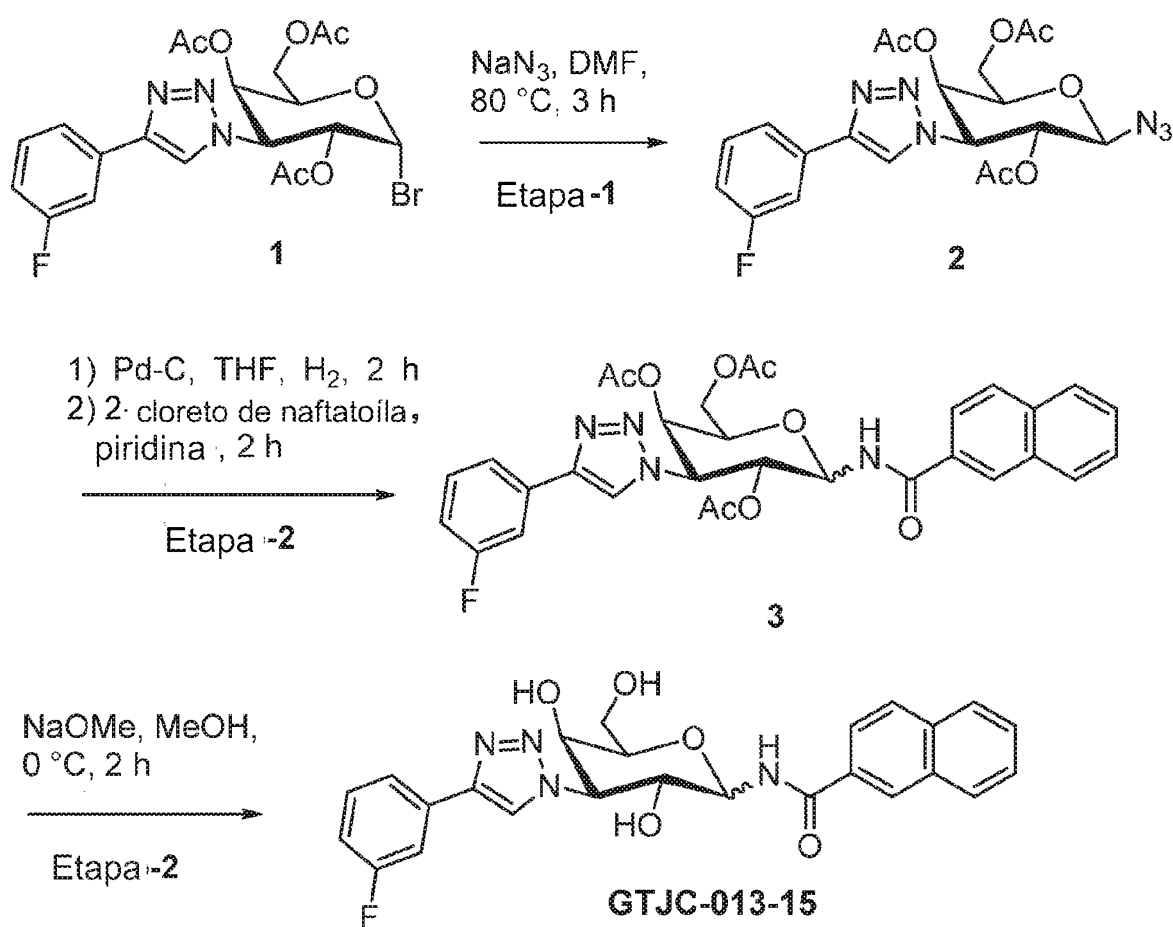
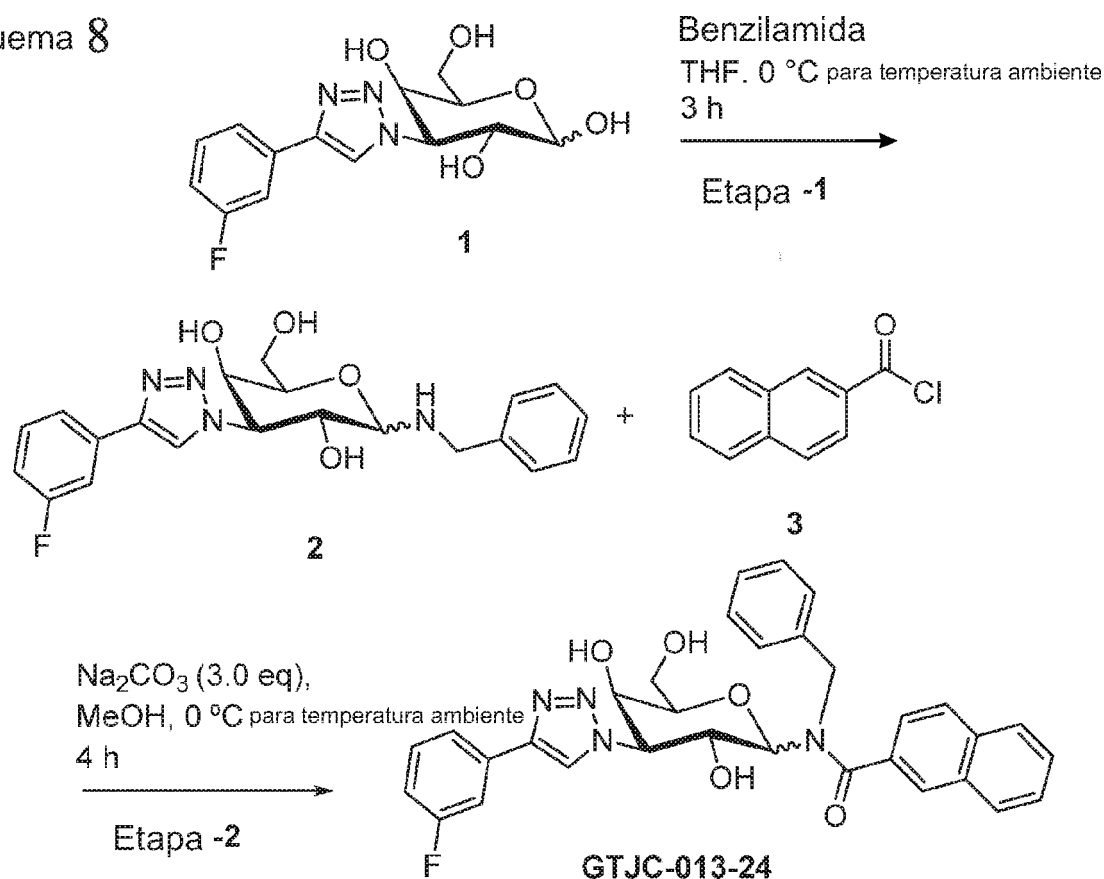


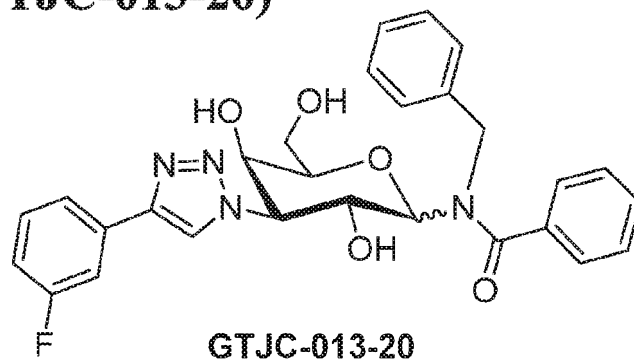
FIG. 4F

Composto : **G633**

Esquema 8

Composto : **G639**

N-benzil-N-((2R,3R,4R,5R,6R)-4-(4-(3-fluorofenil)  
 1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,5-di-hidroxi-6-  
 -(hidroximetil)-tetra-hidro-2H-piran-il)  
 benzamida (**GTJC-013-20**)



Sintetizado seguindo o protocolo padrão usado para  
**GTJC-013-24**

FIG. 4G

Composto : **G643**

Esquema 9

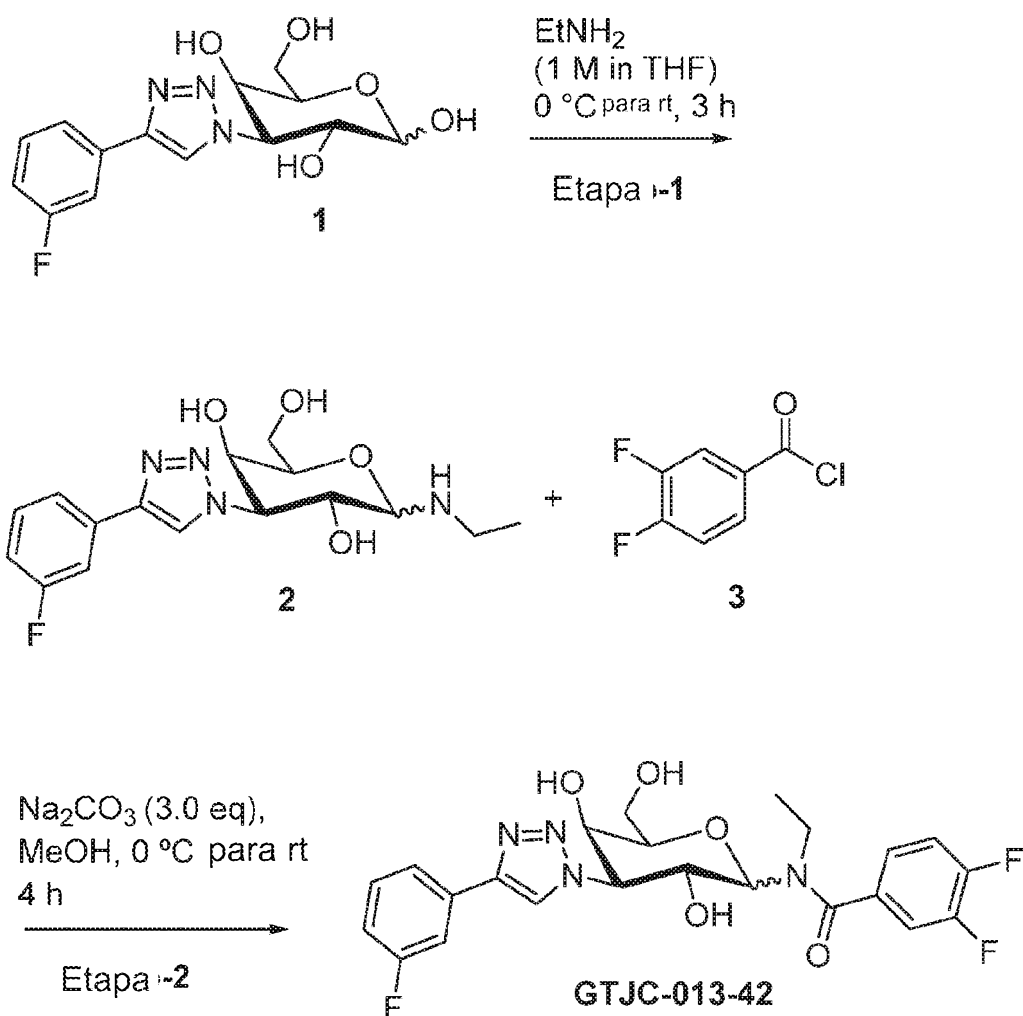


FIG. 4H

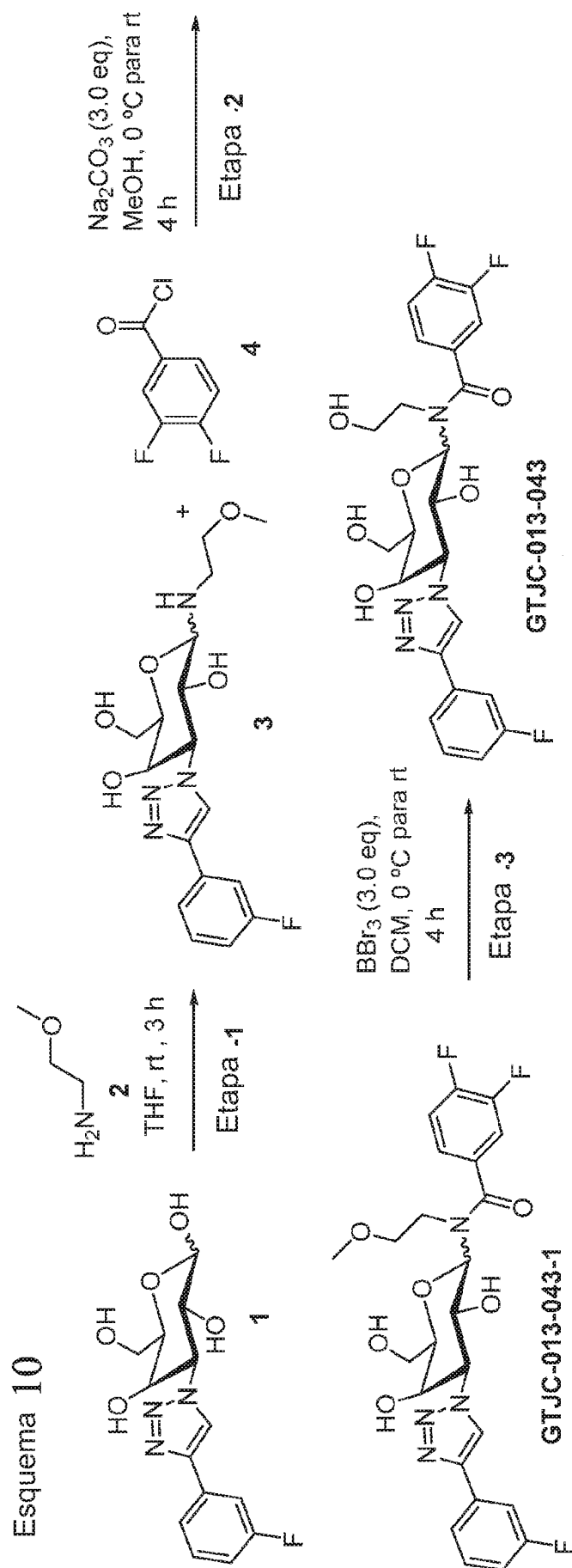
Composto : **G653**

FIG. 4I

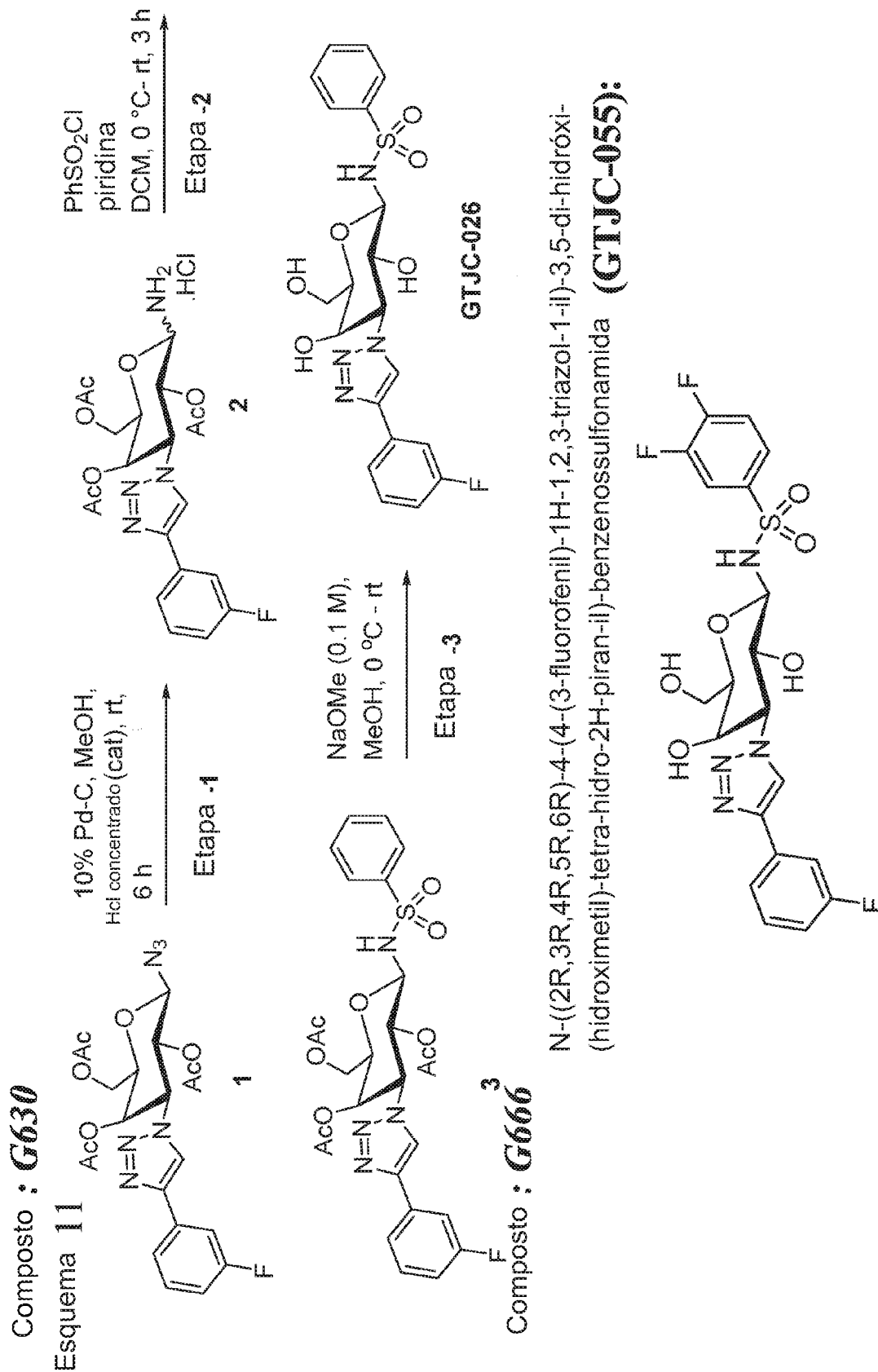


FIG. 4J

Composto : **G632**

Esquema 12

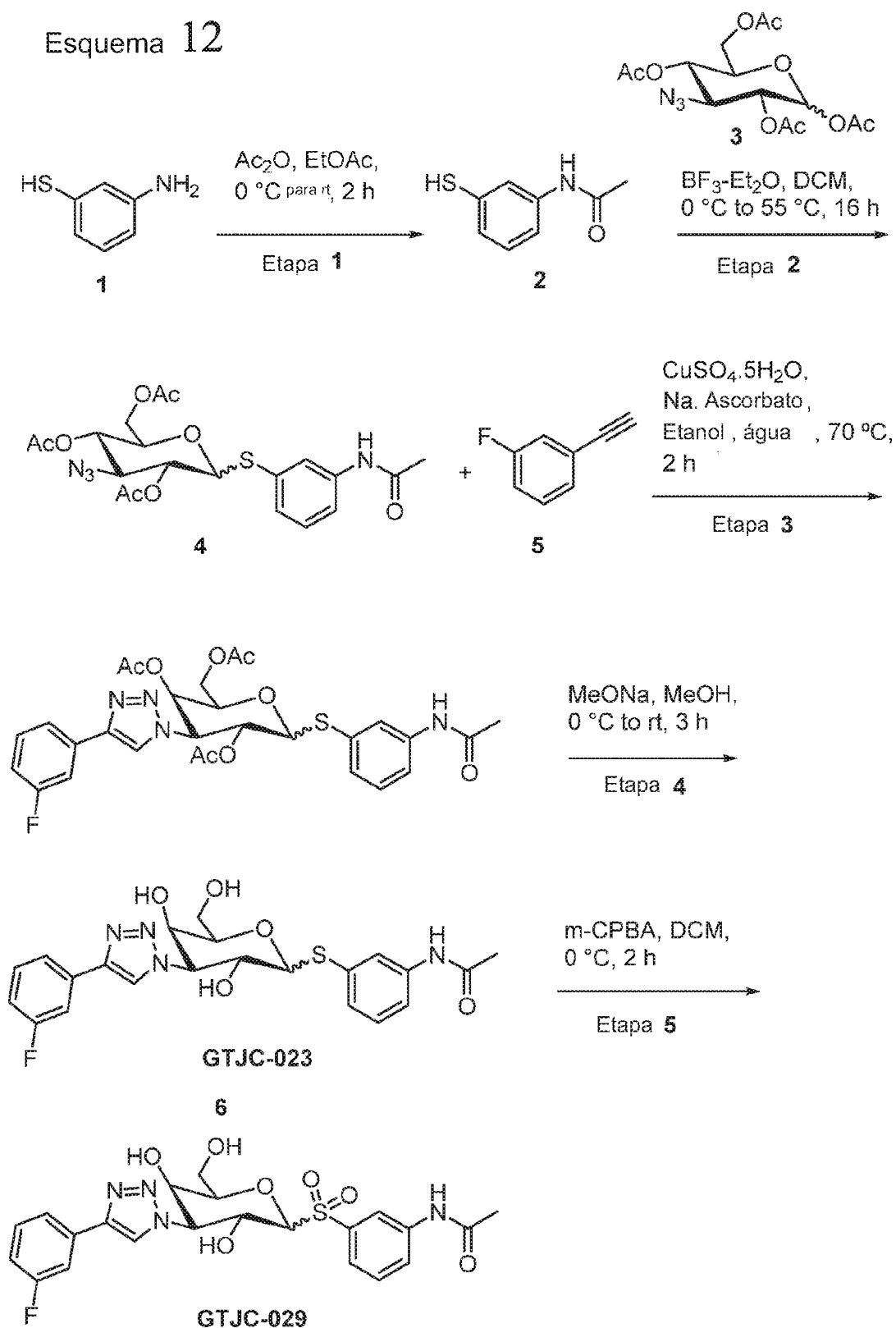


FIG. 4K

Composto : **G670**

Esquema 13

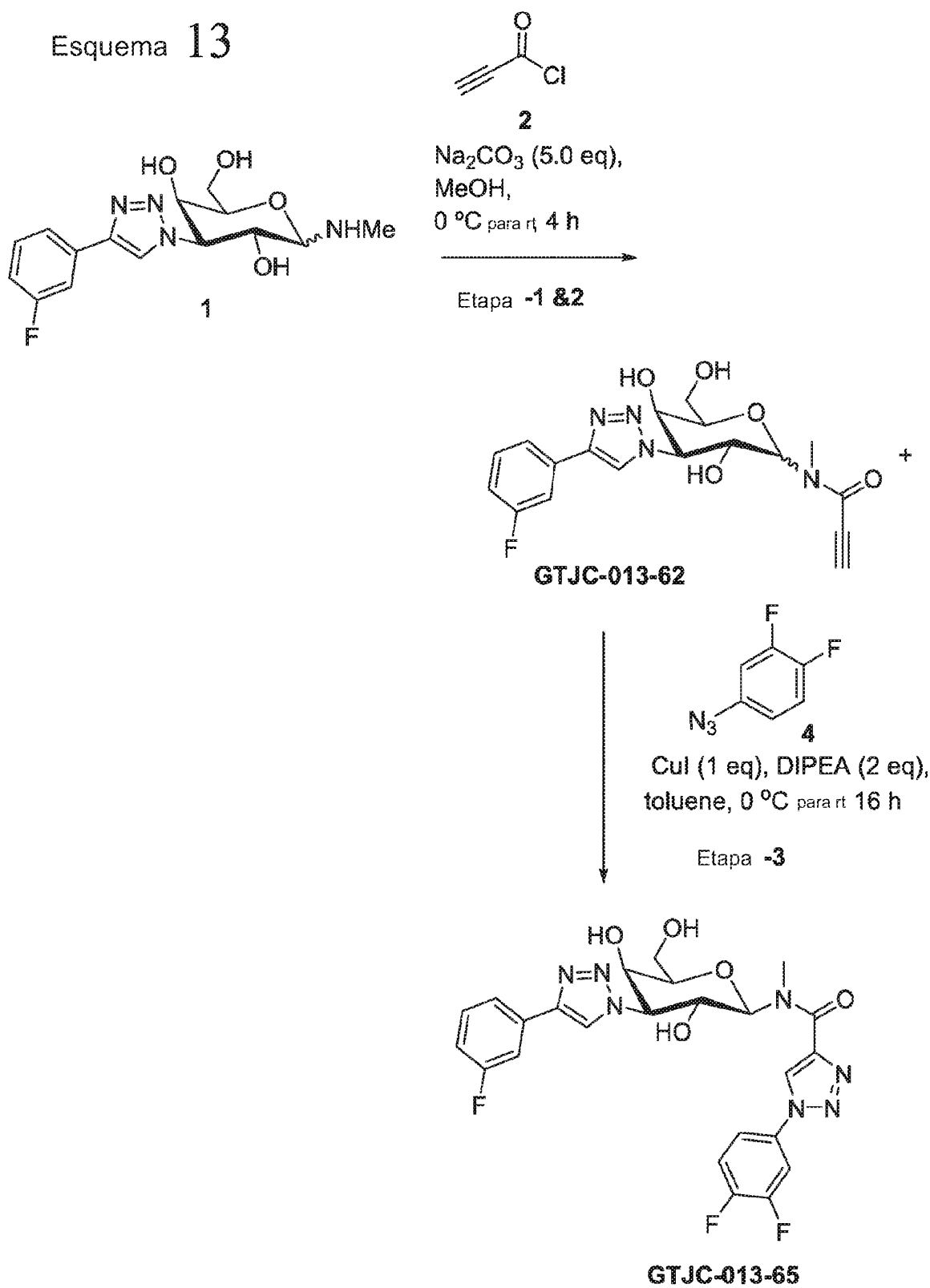
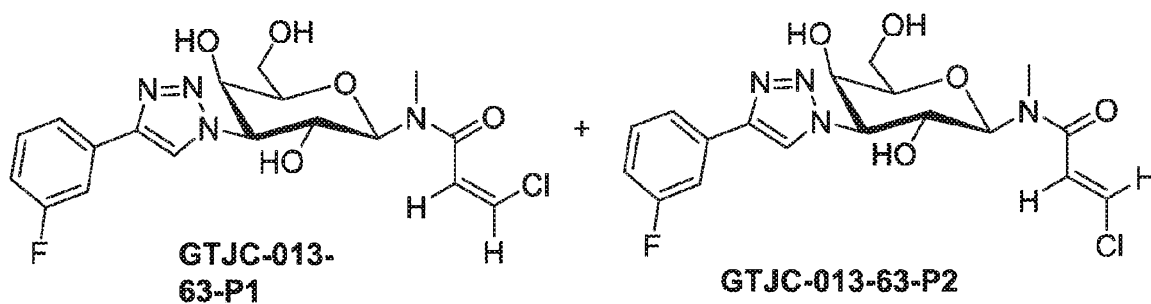
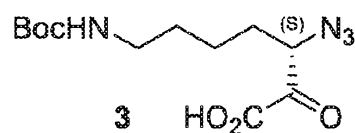


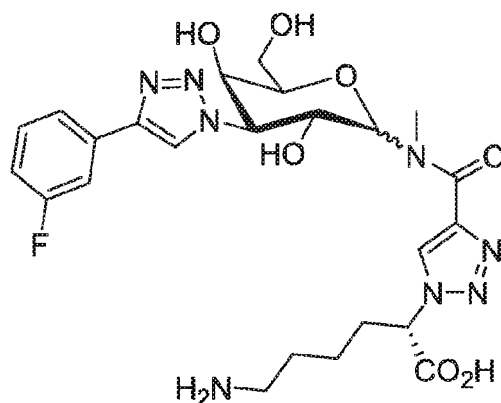
FIG. 4K  
CONTINUAÇÃO



mistura de isômeros



1. CuI (1 eq), DIPEA (2 eq), tolueno, 0 °C para rt 16 h
2. 6N HCl preparação 10 min, rt, Etapa 4



GTJC-013-057

FIG. 5A

Formato de ensaio anti-Galectina-3 de mAb ELISA  
Ensaio de ligação específica de galectina 3

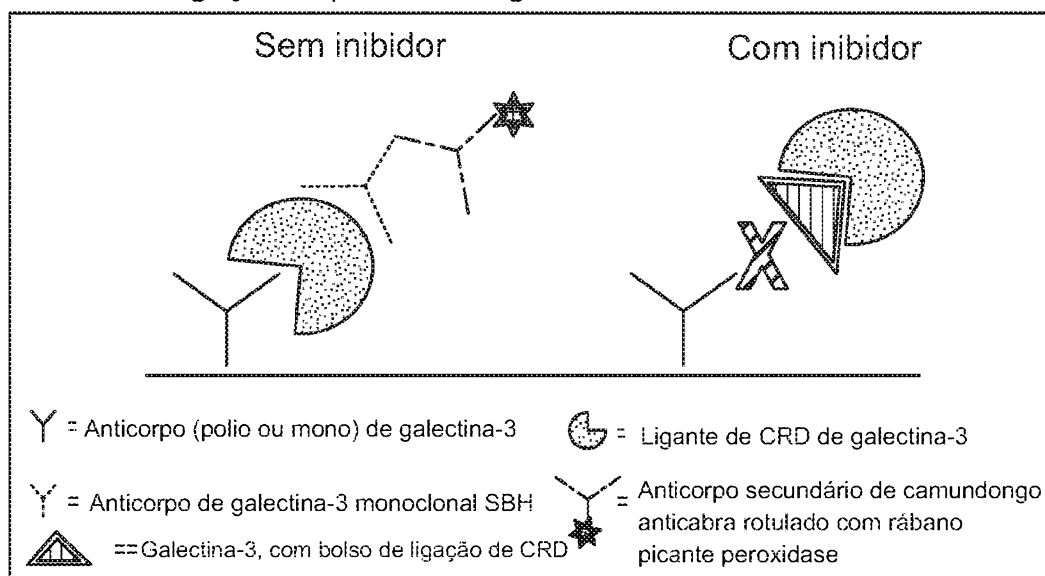


FIG. 5B

Formato de ensaio de inibição de integrina-galectina-3 ELISA – ensaio fisiológico

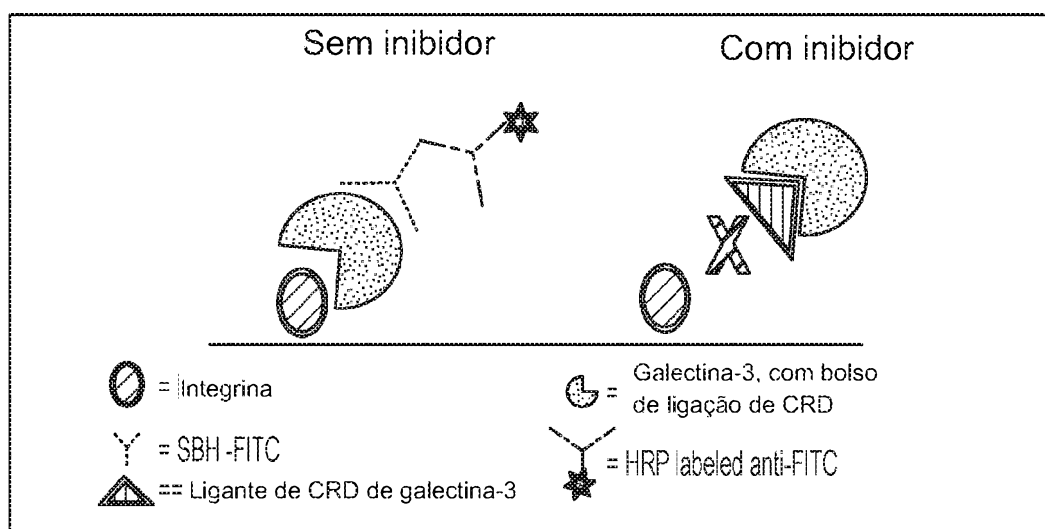


FIG. 6A

Formato de ensaio de ligação FRET (Transferência de Energia de Ressonância Magnética)

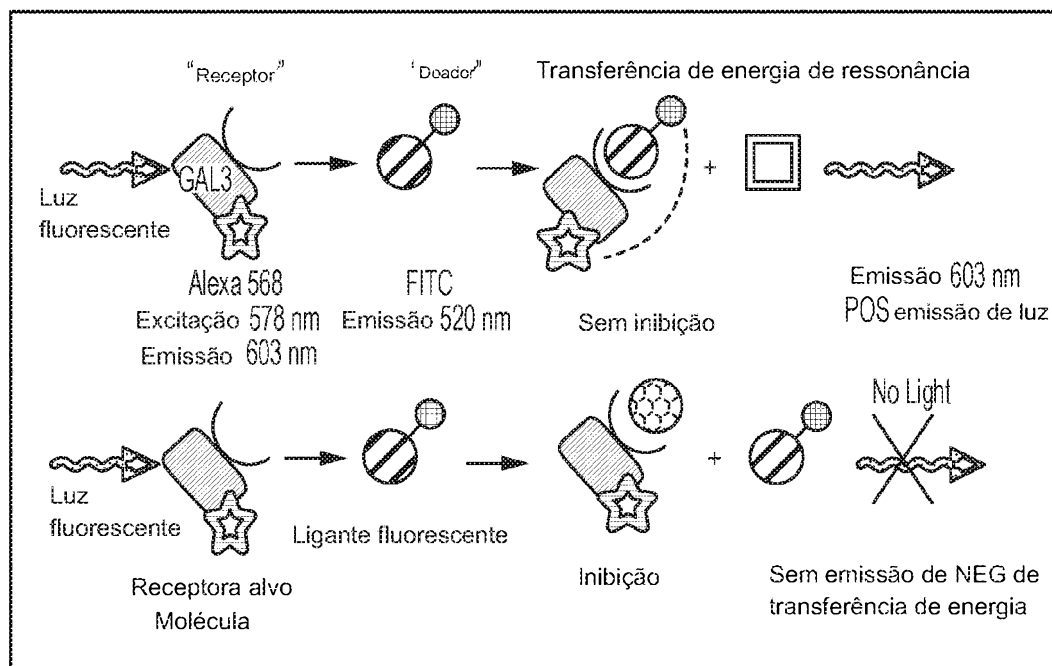


FIG. 6B

Formato de ensaio de polarização fluorescente – teste específico de ligação ao CRD

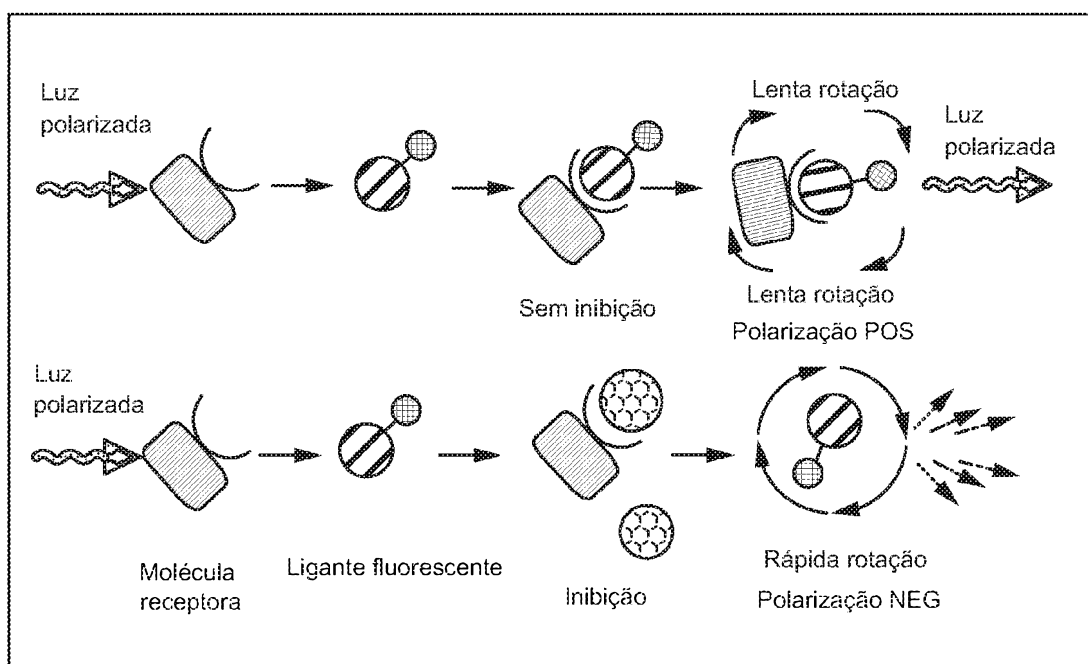
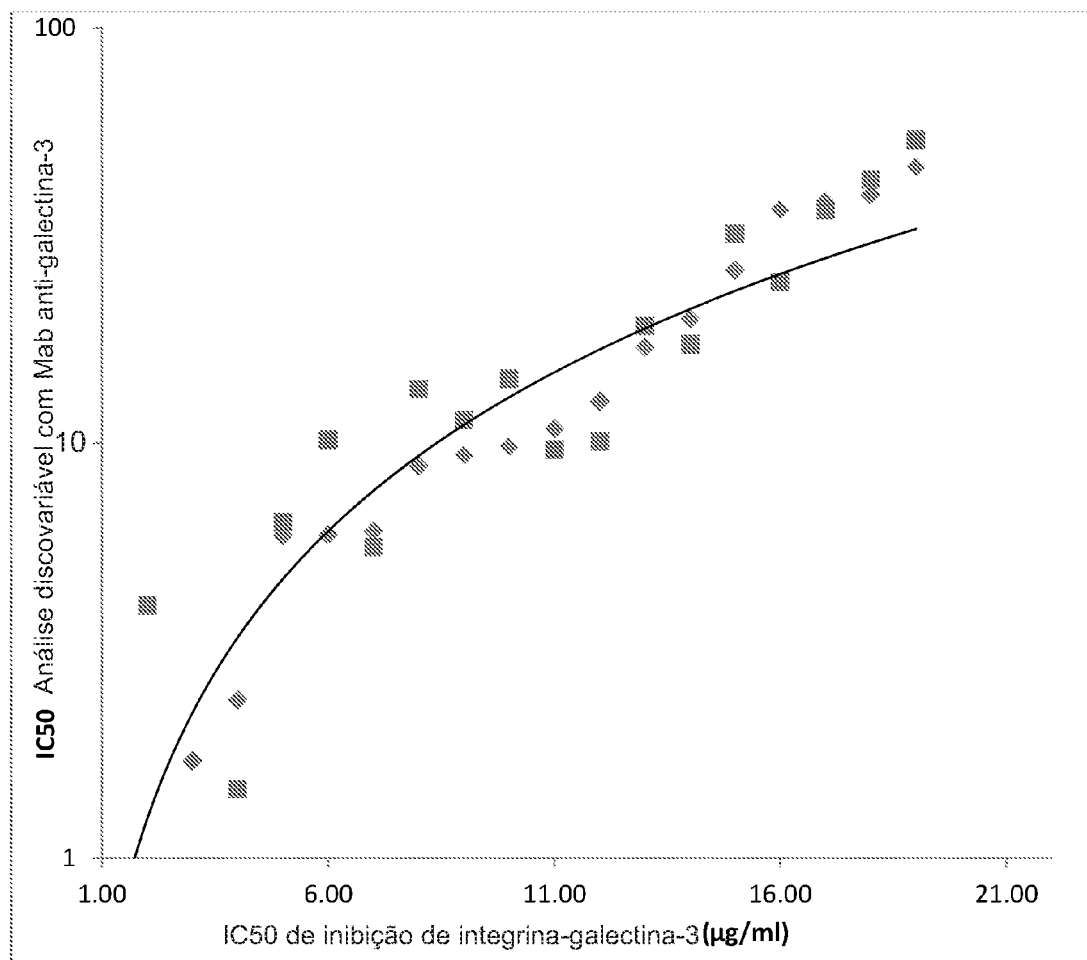


FIG. 7A

Correlação entre os ensaios de Mab ELISA e aMB2 integrina ELISA



## FIG. 7B

Exemplo de IC50 de inibição de compostos pelos ensaios ELISA de aMB2-Gal-3 integrina e Mab-Gal-3

Lista por código de síntese	ID	Integrina -Gal-3	MAb-Gal-3
GTJC-013	G610	8.8	13.48
GTJC-014	G611	9.8	14.28
GTJC-013-10	G628	0.99	4.06
GTJC-013-12	G637	7.9	5.2
GTJC-013-20 (2 derivado)	G639	19.87	17.31
GTJC-013-20 (2 derivado)	G640	46.24	53.8
GTJC-013-27	G641	36.46	24.43
GTJC-013-45	G642	10.82	9.64
GTJC-013-42	G643	12.6	10.1
GTJC-006-001(3 derivado)	G646	5.98	6.45
GTJC-013-16	G647	6.02	10.19
GTJC-013-21	G648	39.65	43.15
GTJC-013-37	G649	26.08	31.95
GTJC-013-41	G652	38.23	36.4
GTJC-013-43	G653	17.02	19.14
GTJC-013-43-001	G654	9.33	11.38
GTJC-013-46	G655	6.14	5.61

FIG. 8A

Exemplos de compostos que impedem a polarização fluorescente – um ensaio específico de CRD

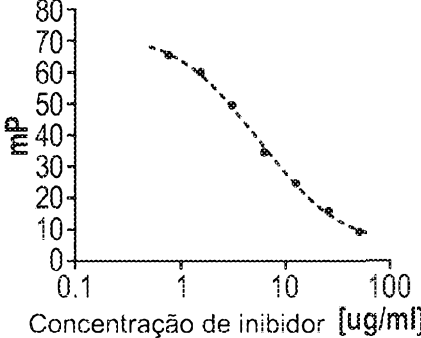
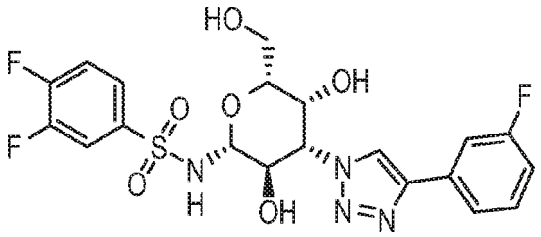
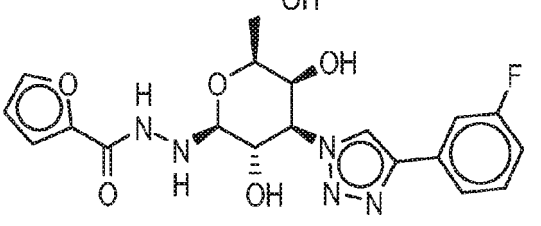
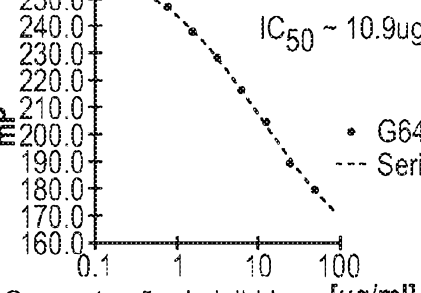
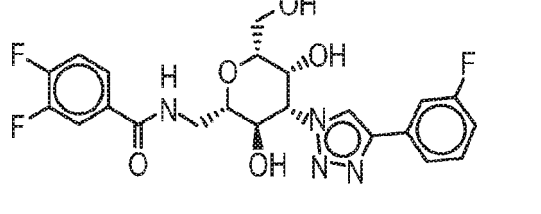
G666 - (GTJC-055) um derivado de sulfonamida	FP IC50 = 5.48 ug/mL
 <p>Concentração de inibidor [ug/ml]</p>	 <p>G666 -IC50 = 5.48ug/mL</p>
G611 - (GTJC-014) Derivado de hidrazina	FP IC50 = 35
Semana FP	
G647 - (GTJC-013-16) Derivado de carboamida	FP = 10.5 ug/mL
 <p>Concentração de inibidor [ug/ml]</p>	 <p>G662 -IC50 = 9.3ug/mL</p>

FIG. 8A CONTINUAÇÃO

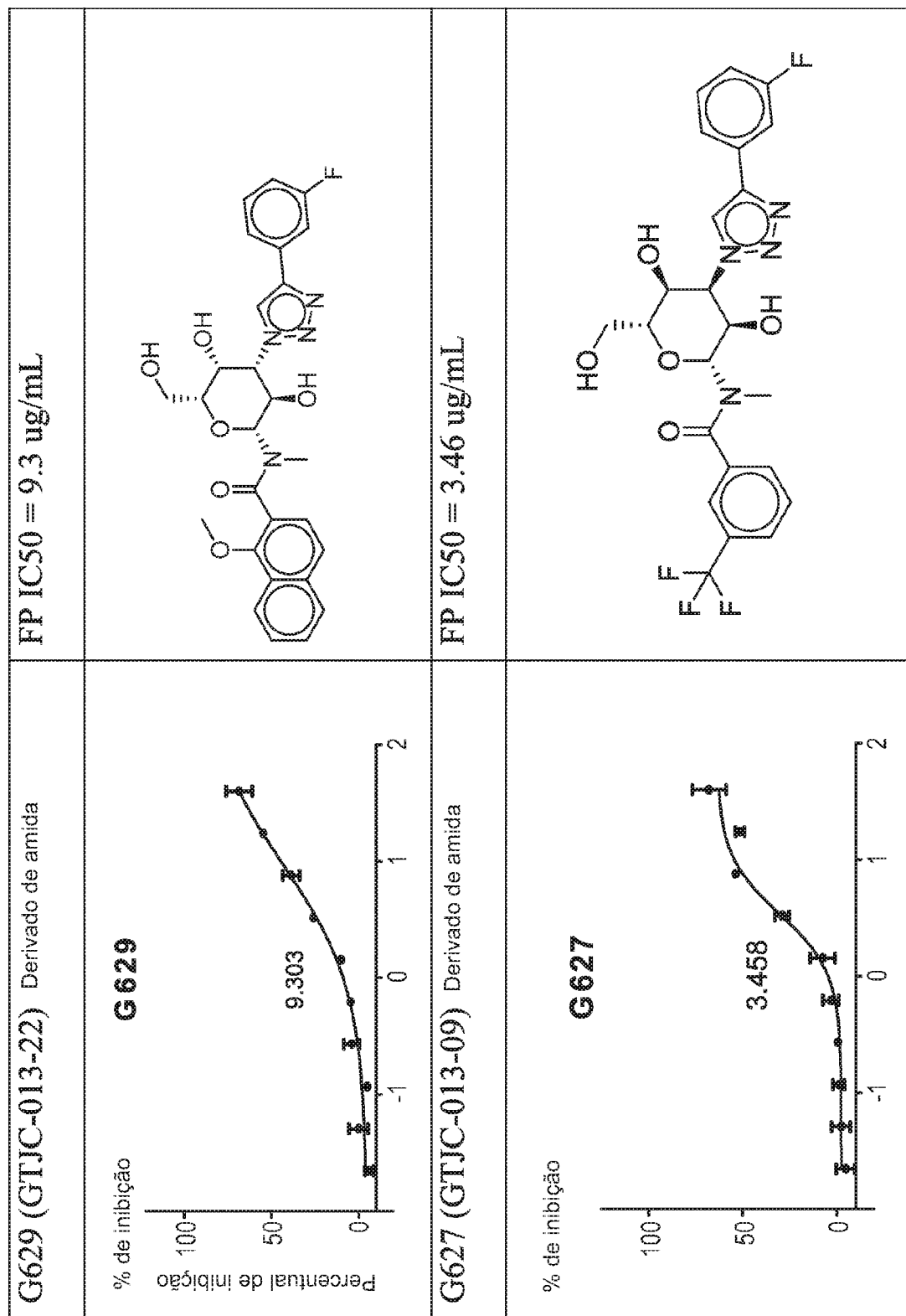


FIG. 8A CONTINUAÇÃO

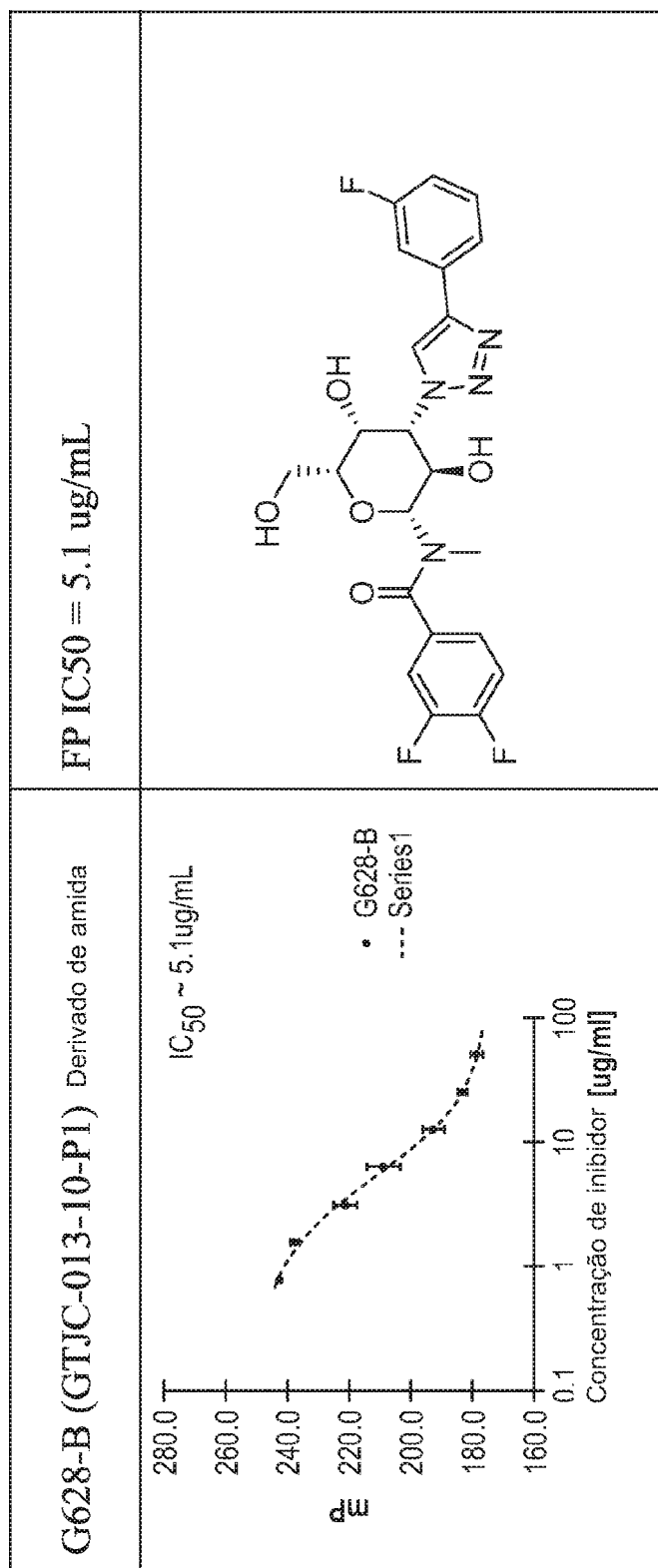


FIG. 8B

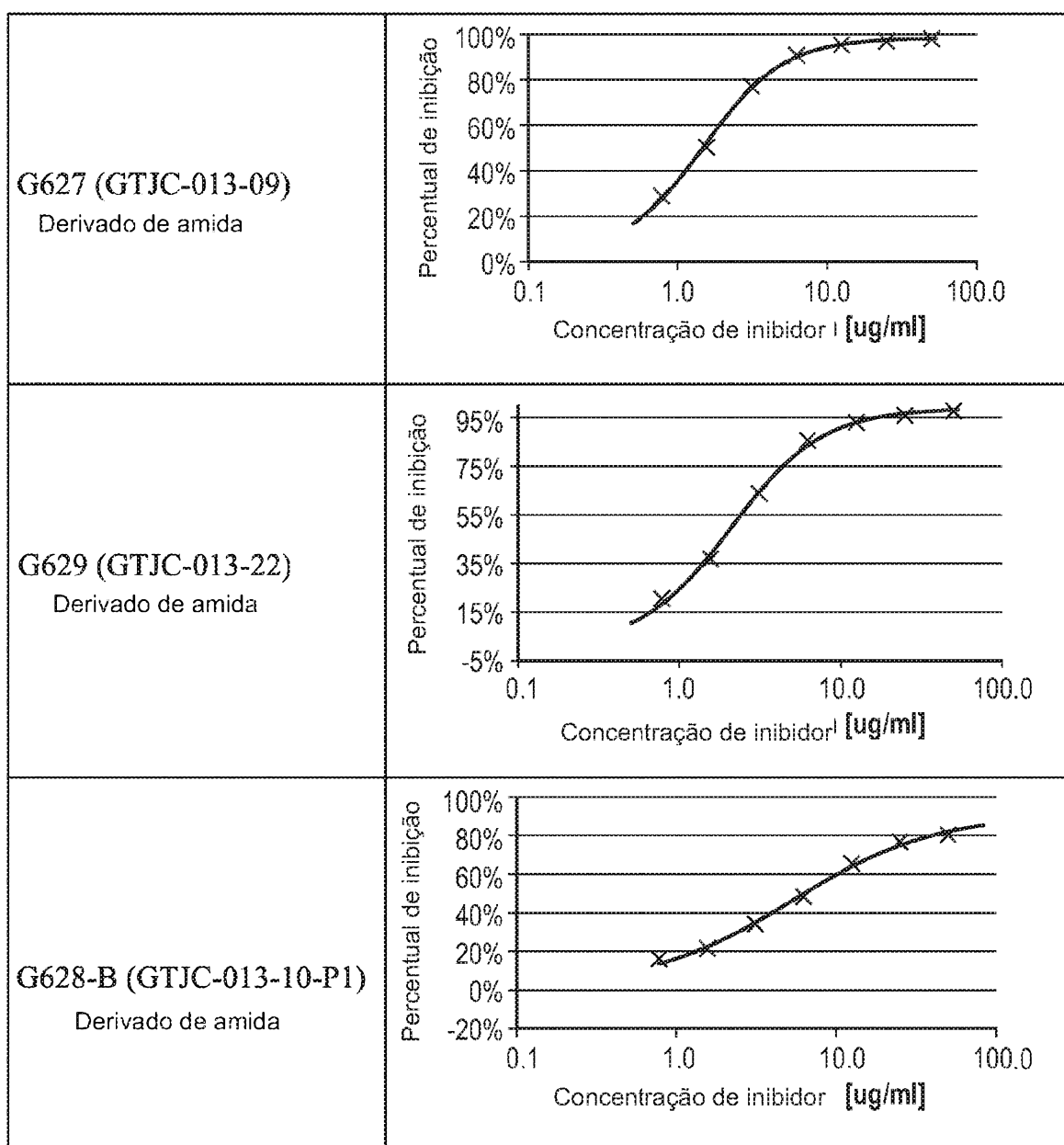
Exemplos de inibição de compostos de ligação de integrina- $\alpha$ MB2 à Gal-3

FIG. 8B  
CONTINUAÇÃO

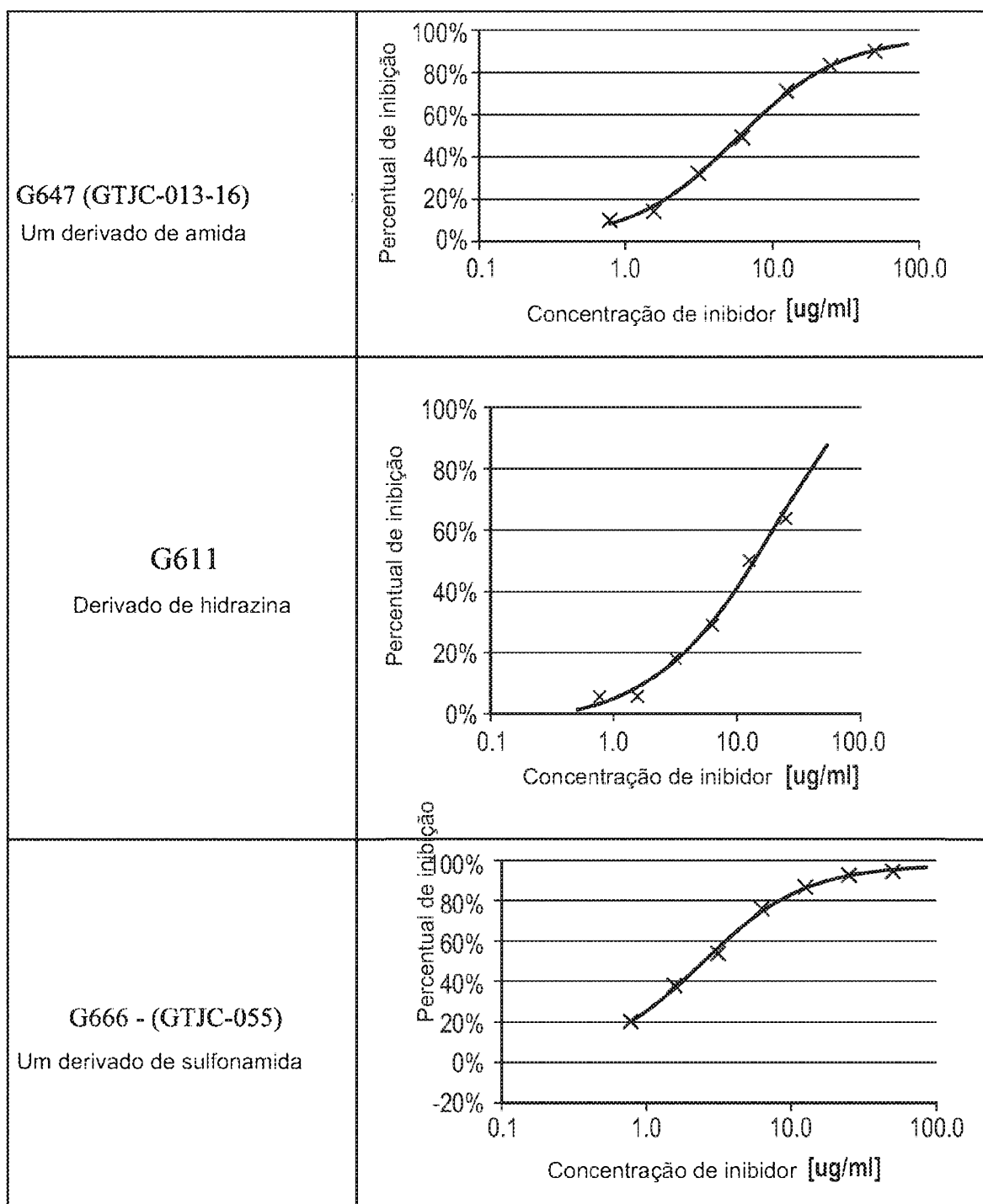


FIG. 9

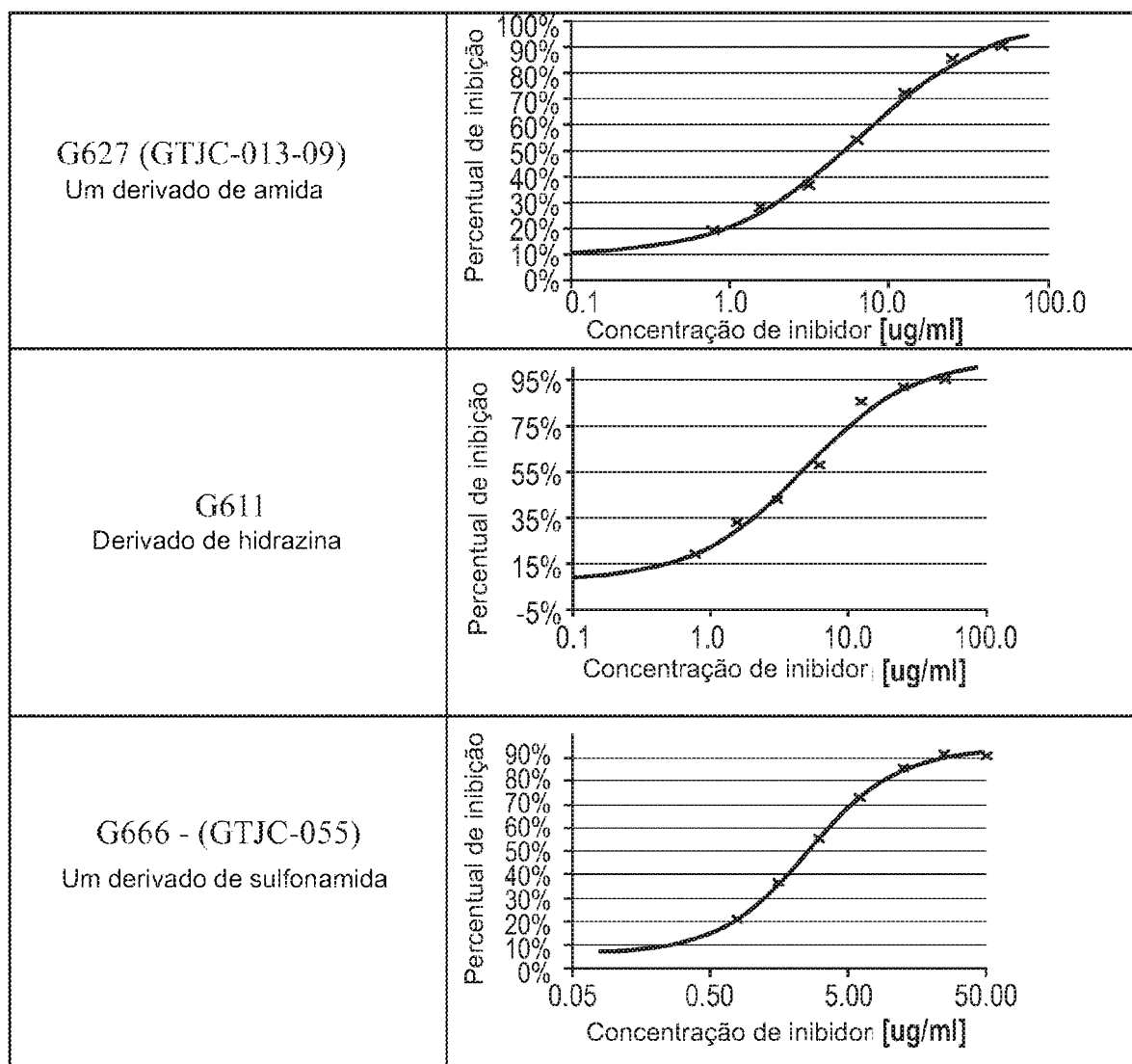
Exemplos de compostos de inibição de ligação de integrina  $\alpha$ VB6 à Gal-3

FIG. 10A

Inibição da MCP-1 secretada por macrófagos inflamatórios (células THP-1 tratadas com LSP)

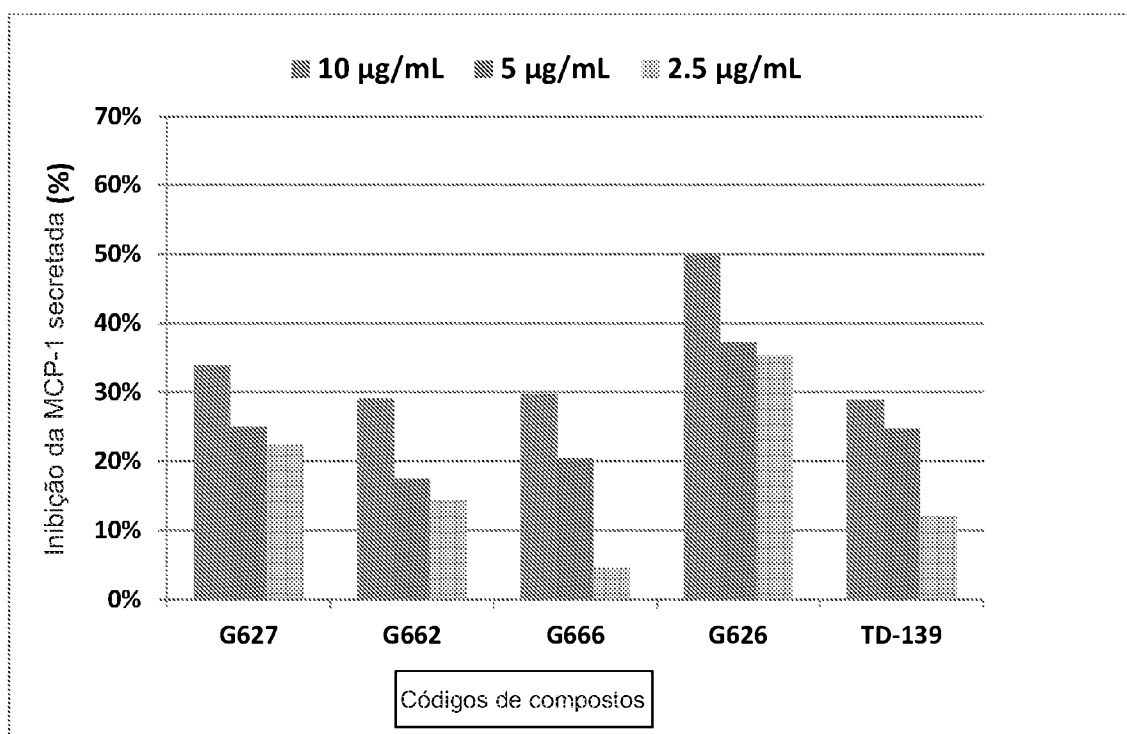
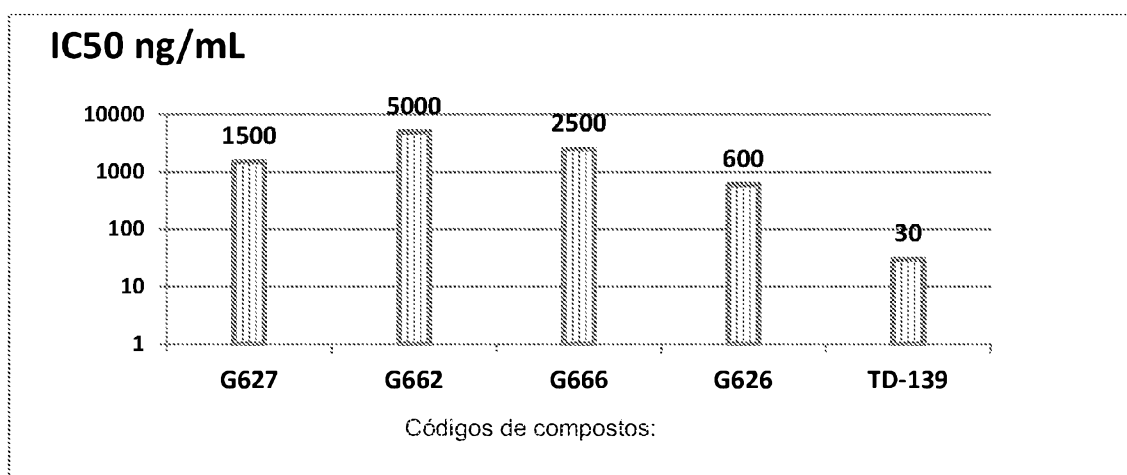


FIG. 10B



## RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS PARA A PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE DOENÇAS E O USO DOS MESMOS**".

Os aspectos da presente invenção refere-se aos compostos sintéticos tendo afinidade de ligação com as proteínas de galectina.