



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

(21) PI 0715269-8 A2



* B R P I 0 7 1 5 2 6 9 A 2 *

(22) Data de Depósito: 05/10/2007

(43) Data da Publicação: 04/06/2013
(RPI 2213)

(51) Int.Cl.:

C07H 11/00

C07H 3/06

A61K 31/702

A61P 7/02

(54) Título: COMPOSTO, SAL DO COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO E MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA DISFUNÇÃO NA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

(57) Resumo: COMPOSTO, SAL COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA A FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO E MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA DISFUNÇÃO NA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA. A presente invenção se refere aos anticoagulantes (isto é, substâncias que impedem a coagulação do sangue). Mais especificamene, a presente invenção está relacionada aos oligossacarídeos antitrombóticos disponíveis oralmente.

(30) Prioridade Unionista: 05/10/2006 EP 06291556.6

(73) Titular(es): ENDOTIS PHARMA

(72) Inventor(es): GUY DUBREUCQ, MAURICE PETITOU, OLIVIER QUEROLLE, SANDRINE ZAMEO

(74) Procurador(es): ANA PAULA SANTOS
CELIDONIO

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007003938 de 05/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/041131de
10/04/2008

**“COMPOSTO, SAL DO COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA,
MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA,
USO DE UM COMPOSTO E MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA
DISFUNÇÃO NA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA”**

5 Todos os documentos citados no presente são incorporados como referência em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

 A presente invenção se refere aos anticoagulantes (isto é, substâncias que impedem a coagulação do sangue). Mais especificamente, a
10 presente invenção está relacionada aos oligossacarídeos antitrombóticos disponíveis oralmente.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

 A heparina é um anticoagulante e é um polissacarídeo sulfatado natural que pertencem à família das glicosaminoglicanas. A heparina age como
15 um agente controlador para prevenir a coagulação massiva do sangue e, portanto, a formação do coágulo circulante. A atividade anticoagulante da heparina é refletida por sua capacidade de acelerar a inibição de diversas proteases na cascata de coagulação sanguínea incluindo o fator Xa e a trombina.

20 A heparina e as drogas derivadas de heparina inibem a atividade do fator Xa ao se ligar a um domínio de ligação específico da antitrombina (AT). Uma vez que a heparina ou as drogas derivadas da heparina são ligadas ao domínio de ligação específico da antitrombina, elas induzem uma mudança conformacional na antitrombina (AT). É a mudança conformacional na AT que
25 inibe a atividade do fator Xa. As investigações mostraram que o menor elemento estrutural que é capaz de ligar significativamente a AT e inibir o fator Xa é um pentassacarídeo.

 Os sacarídeos capazes de ligarem a AT podem ser vistos na

patente européia 0.649.854, em que se acredita que uma cadeia de pentassacarídeo seja particularmente vantajosa na inibição do fator Xa. Os oligossacarídeos capazes de inibir a trombina, pela ligação a AT, também são descritos no documento WO 98/03554 e no documento WO 99/36443.

5 Adicionalmente, as patentes US 4.841.041 e US 6.670.338 descrevem os pentassacarídeos que possuem atividade antitrombótica e atividade anti-fator Xa. Acredita-se que estes pentassacarídeos não inativam a trombina pela via de inibição da AT.

10 Entretanto, existem problemas associados à utilização das heparinas, que podem ser superados pela utilização de heparinas de baixo peso molecular (LMWHs) que melhoram as propriedades farmacocinéticas (por exemplo, maiores meia vida) com relação às heparinas não fracionadas. Apesar das vantagens farmacocinéticas associadas ao uso das LMWHs, devido à falta de absorção quando administrada oralmente, elas podem ser
15 administradas apenas por via parenteral. Deste modo, apesar de suas propriedades antitrombóticas bem estabelecidas, a heparina e as LMWHs, sofrem de uma biodisponibilidade reduzida resultante da administração oral.

 Portanto, ainda permanece uma necessidade pela produção de um derivado de heparina que possa ser administrado oralmente. De modo
20 ideal, tais anticoagulantes devem ser estáveis em condições ácidas, tais como aqueles encontrados no estômago. Também seria particularmente vantajosa a produção de compostos que podem ser obtidos por uma síntese química, em contraposição aos produtos naturais.

 A presente invenção tem por objetivo produzir os derivados de
25 oligossacarídeos que agem como anticoagulantes e possuem propriedades melhoradas, tal que eles são capazes de serem administrados via oral. É um objetivo particular da presente invenção a produção de derivados de oligossacarídeos que não apenas possuem uma maior estabilidade no trato

gastrointestinal, mas são capazes de cruzar a membrana intestinal tal que eles podem ser absorvidos no intestino. É particularmente desejável a produção de derivados de oligossacarídeos que são capazes de cruzar a membrana intestinal uma vez que eles superem os problemas de biodisponibilidade oral associados às heparinas, aos análogos da heparina e às LMWHs. Um objetivo adicional da presente invenção é a produção dos derivados de oligossacarídeos que são particularmente apropriados para serem adaptados para a utilização nas formulações galênicas, que surgem de sua melhor lipofilicidade.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

As figuras mostram a absorção da atividade cinética dos compostos exemplificados no plasma após a Injeção Intra Duodenal Direta, um processo que é descrito com detalhes abaixo. Os números do composto utilizados nas figuras correspondem àqueles exemplos descritos no relatório descritivo.

A Figura 1 mostra a absorção da atividade cinética dos compostos exemplificados da presente invenção. Esta figura também mostra a atividade cinética da absorção de um análogo sintético da heparina, a fondaparinux.

As Figuras de 2 a 4 mostram os dados da atividade cinética da absorção dos compostos exemplificados da presente invenção.

A Figura 2 mostra a atividade cinética da absorção da O-alquila/família, em que R₁₃, R₁₄ e R₁₅ são selecionados a partir do mesmo grupo funcional e o composto é derivado do modelo 5S.

A Figura 3 mostra a atividade cinética da absorção da O-alquila/família NHR, em que R₁₄ e R₁₅ são a O-alquila/O-arilalquila e R₁₃ é NHR" e o composto é derivado do modelo 4S.

A Figura 4 mostra a atividade cinética da absorção da O-alquila/

família NHR, em que R_{14} e R_{15} são a O-alkila/ O-arilalkila e R_{13} é NHR" e o composto é derivado do modelo 5S.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

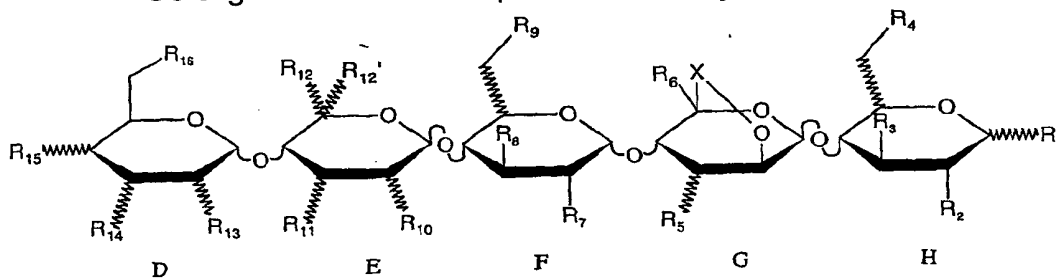
De acordo com um aspecto da presente invenção, é fornecido um composto, um sal, um solvato ou sua pró-droga que compreende um pentassacarídeo que é capaz de agir como um anticoagulante e inibir o fator Xa.

PENTASSACARÍDEO

Os anticoagulantes na família da heparina, tal como o LMWHs, são carregados negativamente e são hidrofílicos, o que causa restrições no seu uso clínico. Os anticoagulantes, tais como o LMWHs, possuem tipicamente uma baixa biodisponibilidade oral o que os tornam inapropriados para a administração oral.

Os compostos da presente invenção contêm um número reduzido de grupos sulfato, embora preservem um efeito farmacológico (isto é, atividade anticoagulante). Os problemas de hidrofobicidade que são encontrados na utilização de anticoagulantes na família da heparina foram superados pela substituição dos grupos hidroxila da molécula, tornando-os mais apropriados para a administração oral.

Os oligossacarídeos da presente invenção são de Fórmula (I):



em que:

- R_2 , R_7 , R_8 e R_{16} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: OSO_3H e NHSO_3H ;
- R_6 e R_{12} são cada um COOH ;

- R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{13} , R_{14} e R_{15} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: OH, OSO_3H , NH_2 , $NR'R''$, N_3 , O-alquila, O-acila, O-alquenila, O-alquinila, O-arila, O-heteroarila, O-heterociclila, O-aminoalquila, O-alquilarila, O-arilalquila, O-alquil-

heteroarila, O-alquil-heterociclila;
- desde que pelo menos um dentre R_3 , R_4 , R_9 , R_{10} , R_{13} , R_{14} e R_{15} seja independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em: NH_2 , $NR'R''$, N_3 , O-(alquila C_4-C_{30}), O-(acila C_4-C_{30}), O-alquenila, O-alquinila, O-arila, O-heteroarila, O-heterociclila, O-aminoalquila, O-alquilarila, O-arilalquila, O-

alquil-heteroarila, O-alquil-heterociclila;
- $R_{12'}$ é selecionado a partir do grupo que consiste em: H e alquila;
- X é selecionado a partir do grupo que consiste em: CH_2 e CH_2CH_2 ; e

- em que R' é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em: H e alquila;

- em que R'' é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em: H, alquila, alquenila, alcóxi, $C(O)$ alquila, $C(O)$ alcóxi, $C(O)$ arila, $C(O)$ alquilarila, $C(O)$ arilalquila, e uma porção de liberação lipofílica; e

- em que qualquer um de R' , R'' , R_3 , R_4 , R_9 , R_{10} , R_{13} , R_{14} e R_{15} são independentemente substituídos, opcionalmente, por um ou mais grupos, de preferência, um, dois ou três dos grupos, selecionados independentemente a partir da alquila; alcoxialquila, alcoxiarila, alquinila, heteroarila, arila, arilalquila, alcarila, $COOH$, COO alquila, SH , S-alquila, SO_2H , SO_2 alquila, SO_2 arila, SO_2 alcarila, $P(OH)(O)_2$, halo, haloalquila, per-haloalquila, OH, O-alquila, $=O$, NH_2 , $=NH$, NH alquila, N (alquila) $_2$, $=N$ alquila, $NHC(O)$ alquila, $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ alquila, $C(O)N$ (alquila) $_2$, $C(O)NH$ arila, NO_2 , ONO_2 , CN , SO_2 , SO_2NH_2 , $C(O)H$, $C(O)$ alquila e em que qualquer um dos grupos mencionados anteriormente é opcionalmente protegido por um grupo de proteção apropriado;

- ou um sal, um solvato ou sua pró-droga.

Em um aspecto preferido da presente invenção, R_3 , R_4 , R_9 , R_{10} , R_{13} , R_{14} e R_{15} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: OH, OSO_3H , NH_2 , $\text{NR}'\text{R}''$, N_3 , O-(alquila $\text{C}_4\text{-C}_{30}$), O-(acila $\text{C}_4\text{-C}_{30}$),
 5 O-alquenila, O-alquinila, O-arila, O-heteroarila, O-heterociclila, O-aminoalquila, O-alquilarila, O-alquil-heteroarila, O-alquil-heterociclila;

- em que qualquer um de R_3 , R_4 , R_9 , R_{10} , R_{13} , R_{14} e R_{15} são independentemente substituídos, opcionalmente, por um ou mais grupos selecionados independentemente a partir da alquila; alcoxialquila, alcoxiarila,
 10 alquinila, heteroarila, arila, arilalquila, alcarila, COOH , COOalquila , SH, S-alquila, SO_2H , $\text{SO}_2\text{alquila}$, SO_2arila , $\text{SO}_2\text{alkarila}$, $\text{P}(\text{OH})(\text{O})_2$, halo, haloalquila, per-haloalquila, OH, O-alquila, $=\text{O}$, NH_2 , $=\text{NH}$, NHalquila , $\text{N}(\text{alquila})_2$, $=\text{Nalquila}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{alquila}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHalquila}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquila})_2$, NO_2 , ONO_2 , CN, SO_2 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{H}$, $\text{C}(\text{O})\text{alquila}$ e $\text{C}(\text{O})\text{NHarila}$ e qualquer um dos grupos
 15 contendo amina mencionados acima é opcionalmente protegido por um grupo de proteção apropriado, tal como um grupo de benziloxycarbonila.

Em um aspecto preferido da presente invenção, R_3 , R_4 , R_9 , R_{10} , R_{13} , R_{14} e R_{15} são selecionados a partir do grupo que consiste em: OH, N_3 , NH_2 , $\text{NR}'\text{R}''$, OSO_3H , O-alquila, O-alquilarila, O-arilalquila e O-acila;

20 - em que qualquer um de R_3 , R_4 , R_9 , R_{10} , R_{13} , R_{14} e R_{15} são independentemente substituídos, opcionalmente, por um ou mais grupos selecionados independentemente a partir de: OH, alquila, halo, haloalquila, per-haloalquila, NH_2 , NO_2 , ONO_2 e qualquer um dos grupos contendo amina mencionados anteriormente é opcionalmente protegido por um grupo
 25 benziloxycarbonila.

Em um aspecto preferido da presente invenção, R_4 , R_9 , R_{13} , R_{14} e R_{15} são selecionados a partir do grupo que consiste em: OH, N_3 , OSO_3H , O-alquila, O-alquilarila, O-arilalquila, NH_2 , $\text{NR}'\text{N}''$ e O-acila.

Em um aspecto preferido da presente invenção, a porção de fornecimento lipofílica é selecionada a partir do grupo que consiste em: ácidos da bile, esteróis, antiinflamatórios não esteroidais, SNAD e SNAC.

Em um aspecto preferido da presente invenção, o grupo R' é selecionado a partir de qualquer um dos grupos que consistem em H e metila.

Em um aspecto preferido da presente invenção, o grupo R'' é selecionado a partir do grupo que consiste em: H, alquila, alquenila, alcóxi, C(O)alquila, C(O)alcóxi, C(O)alquilarila, C(O)arilalquila, ácido niflúmico, corticóides minerais, de preferência, o desoxicoloil (DOCA), colesterol, N-[10-(2-hidroxibenzoil)amino]decanoato de sódio (SNAD) e N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato de sódio (SNAC);

- em que o grupo R'' é opcionalmente substituído por um ou mais grupos, de preferência, um, dois ou três dos grupos, selecionados independentemente a partir de: alquila, halo, haloalquila, per-haloalquila, NO₂, ONO₂ e em que qualquer um dos grupos mencionados acima é opcionalmente protegido por um grupo protetor apropriado, tal como um grupo protetor de nitrogênio, por exemplo, o NH₂ pode ser protegido por um grupo benziloxicarbonila (Z) (por exemplo, o Z-amino).

Em um aspecto adicional e preferido da presente invenção, o grupo R'' é selecionado a partir do grupo que consiste em H, (benziloxicarbonil)amino-hexanoil (isto é, Z-amino-hexanoil), ciclopentilpropanoil, DOCA, SNAD, SNAC, hexanoil, hidrocinaoil, 3-ciclo-pentilpropanoil, 3,5-bis(trifluorometil)benzoil, (4-nitro-oxi)butanoil, dodecanoil, araquidoil, amino-hexanoil, ácido niflúmico.

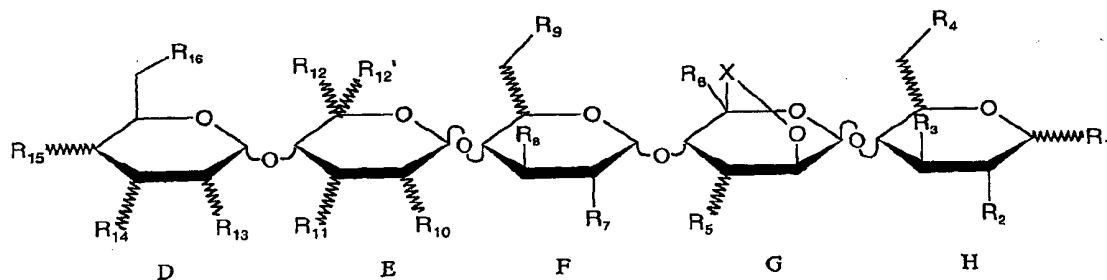
Em outro aspecto preferido da presente invenção, o grupo R'' é selecionado a partir do grupo que consiste em: DOCA, C(O)alquila, C(O)arilalquila, H e C(O)alquila;

- em que qualquer um dos grupos mencionados acima é

opcionalmente substituído por um ou mais grupos NH_2 protegido por um grupo benziloxicarbonila.

Em um aspecto preferido alternativo da presente invenção, R' e R'' são ambos alquila, de preferência, metila.

De preferência, os oligossacarídeos da presente invenção são conforme segue:



em que:

- R_2 , R_7 , R_8 e R_{16} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: OSO_3H e NHSO_3H ;

- R_6 e R_{12} são cada um COOH ;

- R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{13} , R_{14} e R_{15} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: OH , OSO_3H , NH_2 , O-alquila, O-acila, O-alquenila, O-alquinila, O-arila, O-heteroarila, O-heterociclila, O-aminoalquila, O-alquilarila, O-alquil-heteroarila, O-alquil-heterociclila;

- desde que pelo menos um de R_3 , R_4 , R_9 , R_{10} , R_{13} , R_{14} e R_{15} seja independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em: NH_2 , O-(alquila $\text{C}_4\text{-C}_{30}$), O-(acila $\text{C}_4\text{-C}_{30}$), O-alquenila, O-alquinila, O-arila, O-heteroarila, O-heterociclila, O-aminoalquila, O-alquilarila, O-alquil-heteroarila, O-alquil-heterociclila;

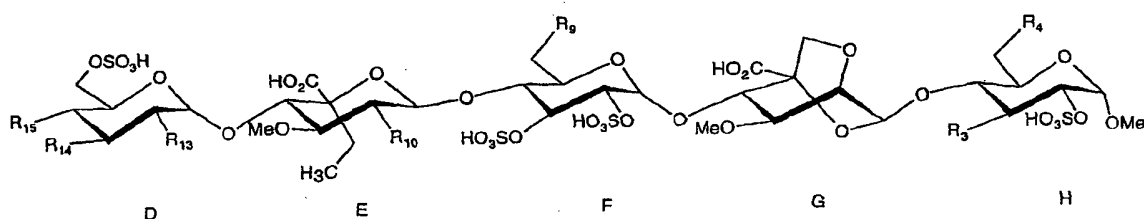
- R_2 é selecionado a partir do grupo que consiste em: H e alquila;

- X é selecionado a partir do grupo que consiste em: CH_2 e CH_2CH_2 ; e

- em que qualquer um de R_3 , R_4 , R_9 , R_{10} , R_{13} , R_{14} e R_{15} são independentemente substituídos, opcionalmente, por um ou mais grupos, de preferência, dois ou três dos grupos, selecionados independentemente a partir da alquila; alcoxialquila, alcoxiarila, alquinila, heteroarila, arila, arilalquila, alcarila, COOH , COOalquila , SH , S-alquila , SO_2H , $\text{SO}_2\text{alquila}$, SO_2arila , $\text{SO}_2\text{alcarila}$, P(OH)(O)_2 , halo, haloalquila, per-haloalquila, OH , O-alquila , $=\text{O}$, NH_2 , $=\text{NH}$, NHalquila , N(alquila)_2 , $=\text{Nalquila}$, NHC(O)alquila , C(O)NH_2 , C(O)NHalquila , C(O)N(alquila)_2 , C(O)NHarila , NO_2 , CN , SO_2 , SO_2NH_2 , C(O)H , C(O)alquila ;

- ou um sal, solvato ou sua pró-droga.

De maior preferência, o oligossacarídeo da presente invenção é de fórmula (II):



Em um aspecto preferido da presente invenção, o grupo R_3 é OSO_3H .

Em outro aspecto preferido da presente invenção, os grupos R_1 , R_5 e R_{11} são cada um O-alquila .

Em outro aspecto preferido da presente invenção, os grupos R_1 , R_5 , R_{10} e R_{11} são cada um O-alquila . De preferência, este grupo O-alquila é OMe .

Em outro aspecto preferido da presente invenção, os grupos R_2 , R_7 e R_8 são cada um OSO_3H .

Em outro aspecto preferido da presente invenção, o grupo R_3 é selecionado a partir do grupo que consiste em OSO_3H e O-alquila . De preferência, o grupo O-alquila é OMe .

Em outro aspecto preferido da presente invenção, o grupo R_{12} é CH_2CH_3 .

Em outro aspecto preferido da presente invenção, o grupo, X é CH_2 .

Em outro aspecto preferido da presente invenção, os grupos R_{14} e R_{15} são selecionados a partir do grupo que consiste em: OH, O-alquila e O-arilalquila.

De preferência, R_{14} e R_{15} são selecionados a partir de: OH, O-metila, O-butila, O-hexila e O-benzila.

Em outro aspecto preferido da presente invenção, o grupo R_{13} é selecionado a partir do grupo que consiste em: O-alquila, O-arilalquila, N_3 , NH_2 e $NR'R''$,

- em que H e R'' é selecionado a partir do grupo que consiste em C(O)alquila e C(O)alquilarila e qualquer um dos grupos mencionados acima é opcionalmente substituído por um ou mais grupos NH_2 , que podem ser opcionalmente protegidos por um grupo de proteção apropriado, tal como a benziloxycarbonila.

De preferência, R_{13} é selecionado a partir de: O-metila, O-hexila, O-benzila, N_3 , NH_2 , $NH(Z\text{-amino-hexanoíla})$, $NH(3\text{-ciclopentilpropanoíla})$ e $NH\text{-hidrocinamoíla}$.

Em outro aspecto preferido da presente invenção, o grupo R_9 é selecionado a partir do grupo que consiste em: OH, OSO_3H , N_3 , O-alquila e $NR'NR''$, em que R' é hidrogênio e R'' é selecionado a partir de DOCA. De preferência, R_9 é selecionado a partir de OH, OSO_3H , N_3 , O-hexila e NDOCA.

Em outro aspecto preferido da presente invenção, o grupo R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em: OH, OSO_3H , N_3 , O-alquila e $NR'NR''$, em que R' é hidrogênio e R'' é C(O)alquilarila.

De preferência, R_4 é selecionado a partir de OH, OSO_3H , N_3 , O-

hexila e NH-hidrocinamoíla.

Em outro aspecto preferido da presente invenção, o grupo R_{10} é OCH_3 .

Em outro aspecto preferido da presente invenção, o grupo R_{13} é NH_2 .

Em outro aspecto preferido da presente invenção, os grupos R_4 , R_9 , R_{14} e R_{15} são cada um OH.

Em outro aspecto da presente invenção, os grupos R_3 , R_4 , R_9 , R_{10} , R_{13} , R_{14} e R_{15} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: OH, OSO_3H , NH_2 , O-(alquila C_4 - C_{30}), O-(acila C_4 - C_{30}), O-alquenila, O-alquinila, O-arila, O-heteroarila, O-heterociclila, O-aminoalquila, O-alquilarila, O-alquil-heteroarila, O-alquil-heterociclila;

- em que qualquer um de R_3 , R_4 , R_9 , R_{10} , R_{13} , R_{14} e R_{15} são independentemente substituídos, opcionalmente, por um ou mais grupos, de preferência, um, dois ou três dos grupos, selecionados independentemente a partir da alquila; alcoxialquila, alcoxiarila, alquinila, heteroarila, arila, arilalquila, alcarila, $COOH$, COO alquila, SH, S-alquila, SO_2H , SO_2 alquila, SO_2 arila, SO_2 alcarila, $P(OH)(O)_2$, halo, haloalquila, per-haloalquila, OH, O-alquila, $=O$, NH_2 , $=NH$, $NHalquila$, $N(alquila)_2$, $=Nalquila$, $NHC(O)alquila$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHalquila$, $C(O)N(alquila)_2$, NO_2 , CN, SO_2 , SO_2NH_2 , $C(O)H$, $C(O)alquila$ e $C(O)NHarila$.

De preferência, os grupos R_3 , R_4 , R_9 , R_{10} , R_{13} , R_{14} e R_{15} são independentemente selecionados a partir de: OH, OSO_3H , NH_2 , O-(alquila C_4 - C_{30}), O-(acila C_4 - C_{30}), O-heterociclila, O-arila, O-alquilarila;

- em que qualquer um de R_3 , R_4 , R_9 , R_{10} , R_{13} , R_{14} e R_{15} são independentemente substituídos, opcionalmente, por um ou mais grupos, de preferência, um, dois ou três dos grupos, selecionados independentemente a partir de halo, haloalquila, per-haloalquila, OH, O-alquila, $=O$, alquila,

alcoxialquila, alcoxiarila, alquinila, arilalquila, alcarila, heteroarila e arila.

De maior preferência, os grupos R₃, R₄, R₉, R₁₀, R₁₃, R₁₄ e R₁₅ são selecionados independentemente a partir de: O-butila, nananoíla, (4-*terc*-butil)benzilóxi, 3-ciclopentilpropanoíla, hexanoíla, 2,2-dimetilpropilóxi, 4-
5 clorobenzilóxi, OH e desoxicoloil.

Em um aspecto preferido da presente invenção, os grupos R₃, R₄, R₉, R₁₀, R₁₃, R₁₄ e R₁₅ são cada um O-butila.

Em um aspecto preferido da presente invenção, os grupos R₃, R₄, R₉, R₁₀, R₁₃, R₁₄ e R₁₅ são cada um nananoíla.

10 Em um aspecto preferido da presente invenção, os grupos R₃, R₁₀, R₁₃, R₁₄ e R₁₅ são cada um (4-*terc*-butil)benzilóxi.

Em um aspecto preferido da presente invenção, os grupos R₃, R₁₀, R₁₃, R₁₄ e R₁₅ são cada um hexanoíla.

15 Em um aspecto preferido da presente invenção, os grupos R₃, R₁₀, R₁₃, R₁₄ e R₁₅ são cada um 4-clorobenzilóxi.

Em um aspecto preferido da presente invenção, os grupos R₃, R₁₀, R₁₃, R₁₄ e R₁₅ são cada um OH.

Em um aspecto preferido da presente invenção, os grupos R₄ e R₉ são cada um o 3-ciclopentilpropanoíla.

20 Em um aspecto preferido da presente invenção, os grupos R₄ e R₉ são cada um o 2,2-dimetilpropilóxi.

Em um aspecto preferido da presente invenção, os grupos R₄ e R₉ são cada um OH.

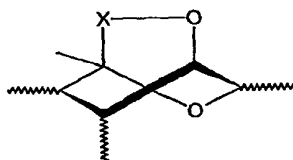
25 Em um aspecto preferido da presente invenção, os grupos R₄ e R₉ são cada um desoxicoloil.

No presente relatório descritivo, os grupos -COOH, -OSO₃H e -NHSO₃H são representados em sua forma ácida. Será entendido que a representação em sua forma ácida também se estende para sua forma de sal.

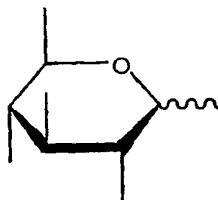
Em uma realização preferida, estes grupos estão em sua forma de sal, de maior preferência, em sua forma de sal de sódio.

Será considerado que o pentassacarídeo pode existir em uma variedade de formas estereoquímicas, que serão evidentes para um técnico no assunto. As posições da estereoquímica variável incluem aquelas indicadas com as linhas onduladas. Exceto onde especificamente indicado, a presente invenção se estende para todas as formas estereoquímicas.

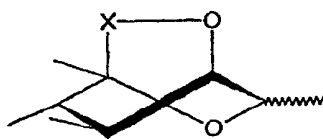
Vantajosamente, a unidade de monossacarídeo G do oligossacarídeo possui a seguinte conformação:



De preferência, as unidades de monossacarídeo D, E, F e H do oligossacarídeo possuem a estereoquímica D-glico:



Adicionalmente, é preferido que a unidade de monossacarídeo G do oligossacarídeo possua a seguinte estereoquímica:



Em um aspecto preferido da presente invenção, os grupos R_1 , R_5 e R_{11} são cada um OMe.

Em outro aspecto preferido da presente invenção, os grupos R_2 , R_7 , R_8 e R_{16} são cada um OSO_3H .

Em outro aspecto preferido da presente invenção, o grupo X é

CH₂.

Em outro aspecto preferido da presente invenção, o grupo R₁₂ é CH₂CH₃.

Por precaução da dúvida, a presente invenção se estende para
5 qualquer combinação dos aspectos mencionados acima.

Em um aspecto adicional da presente invenção, a composição farmacêutica é fornecida compreendendo um pentassacarídeo, conforme descrito na presente invenção, e um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

10 A presente invenção também fornece um método para a fabricação de uma composição farmacêutica, compreendendo a mistura do pentassacarídeo da presente invenção com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Em um aspecto adicional da presente invenção, é fornecida a
15 utilização de um pentassacarídeo, conforme descrito na presente invenção, na terapia.

Em outro aspecto da presente invenção, é fornecida a utilização de um pentassacarídeo, conforme descrito na presente invenção, na fabricação de um medicamento para o tratamento da disfunção na coagulação sanguínea.

20 A presente invenção também apresenta um método para o tratamento da disfunção na coagulação sanguínea em um indivíduo humano ou animal que compreende a administração ao indivíduo humano ou animal de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um pentassacarídeo, conforme definido na presente invenção.

25 Em outro aspecto da presente invenção, o medicamento conforme descrito acima pode ser utilizado para a administração oral. De preferência, o método de tratamento também envolve a administração oral.

De preferência, a disfunção na coagulação sanguínea é

selecionada a partir de: tromboembolismo venoso profundo incluindo a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar, profilaxia pós-cirúrgica da trombose venosa profunda, síndromes coronárias, infarto do miocárdio e AVC.

DEFINIÇÕES

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

5

Os compostos da presente invenção também podem estar presentes na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis. Para a utilização na medicina, os sais dos compostos da presente invenção se referem aos "sais farmaceuticamente aceitáveis" não tóxicos. O FDA aprovou as formas de sais farmaceuticamente aceitáveis (Gould, *P. L. International J. Pharm.*, 1986, 33, 201 – 217; Berge, S. M. et al., *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66 (1), 1 – 19), incluindo os

10 sais ácidos/ aniônicos ou básicos/ catiônicos farmaceuticamente aceitáveis.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos ácidos ou básicos da presente invenção podem, obviamente, ser fabricados pelos procedimentos convencionais, tais como pela reação da base ou ácido livre com pelo menos uma quantidade estequiométrica do ácido ou da base formadora de sal desejada.

15

Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos ácidos da presente invenção incluem os sais com cátions inorgânicos, tais como o sódio, potássio, cálcio, magnésio, zinco e amônio, e os sais com bases orgânicas. As bases orgânicas apropriadas incluem a N-metil-D-glucamina, arginina, benzatina, diolamina, olamina, procaína e trometamina.

20

Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos básicos da presente invenção incluem os sais derivados dos ácidos orgânicos ou inorgânicos. Os ânions apropriados incluem o acetato, adipato, besilato, brometo, cansilato, cloreto, citrato, edisilato, estolato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hippurato, hiclato, hidrobrometo, hidrocloreto, iodeto, isetionato, lactato, lactobionato, maleato, mesilato, metilbrometo, metilsulfato,

25

napsilato, nitrato, oleato, pamoato, fosfato, poligalacturonato, estearato, succinato, sulfato, subsalicilato, tanato, tartrato, tereftalato, tosilato e trietiodeto. Os sais de hidrocloreto são particularmente preferidos.

A presente invenção também compreende os compostos derivados (“pró-drogas”) que são degradadas *in vivo* para gerar as espécies de Fórmula (I). As pró-drogas são geralmente (mas não sempre) de menor potência no receptor alvo do que as espécies em que elas são degradadas. As pró-drogas são particularmente úteis quando as espécies desejadas possuem propriedades químicas ou físicas, que tornam sua administração difícil ou ineficiente. Por exemplo, as espécies desejadas podem ser apenas fracamente solúveis, elas podem ser fracamente transportadas através do epitélio da mucosa, ou elas podem possuir uma meia-vida no plasma indesejavelmente curta. A discussão adicional das pró-drogas pode ser encontrada em Stella, V. J. et al., *Prodrugs, Drug Delivery Systems*, 1985, 112 – 176, *Drugs*, 1985, 29, 455 – 473 e *Design of Prodrugs*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Os compostos descritos nas reivindicações que possuem um grupo amino podem ser derivatizados com uma cetona ou um aldeído, tal como um formaldeído para formar uma base Mannich. Isto irá hidrolisar com uma cinética de primeira ordem na solução aquosa. Em adição, os compostos descritos nas reivindicações que possuem um ou mais grupos hidróxi livres podem ser esterificados na forma de um éster farmacologicamente aceitável. Isto pode ser conversível, por solvólise, nas condições fisiológicas para os compostos da presente invenção possuindo grupos hidróxi livres.

Portanto, nos método de tratamento da presente invenção, o termo “administração” deve englobar o tratamento das diversas disfunções descritas para o composto especificamente descrito ou para um composto que pode não ser especificamente descrito, mas que se converte para o composto especificado *in vivo* após a administração ao indivíduo.

É esperado que os compostos da presente invenção possam ser administrados por via oral ou parenteral, incluindo a administração intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutânea, transdérmica, retal e tópica, e a inalação. A administração oral dos compostos da presente invenção é particularmente preferida.

Para a administração oral, os compostos da presente invenção serão geralmente fornecidos na forma de comprimidos ou cápsulas ou como uma solução ou suspensão aquosa.

Os comprimidos para o uso oral podem incluir o ingrediente ativo misturado com os excipientes farmacologicamente aceitáveis, tais como os diluentes inertes, agentes desintegrantes, agentes de ligação, agentes lubrificantes, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes de coloração e conservantes. Os diluentes inertes apropriados incluem o carbonato de sódio e cálcio, fosfato de sódio e cálcio e a lactose. O amido de milho e o ácido algínico são agentes de desintegração apropriados. Os agentes ligantes podem incluir o amido e a gelatina. O agente lubrificante, caso presente, será, em geral, o estearato de magnésio, o ácido esteárico ou o talco. Caso desejado, os comprimidos podem ser revestidos com um material, tal como o monoestearato de glicerila ou o diestearato de glicerila, para retardar a absorção no trato gastrointestinal.

As cápsulas para o uso oral incluem as cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido e as cápsulas de gelatina mole, em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um óleo, tal como o óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva.

Para o uso intramuscular, intraperitoneal, subcutâneo e intravenoso, os compostos da presente invenção serão geralmente fornecidos em soluções ou suspensões aquosas estéreis, tamponada em um pH apropriado e isotonicidade. Os veículos aquosos apropriados incluem a solução

Ringer e o cloreto de sódio isotônico. As suspensões aquosas de acordo com a presente invenção podem incluir os agentes de suspensão, tais como os derivados de celulose, alginato de sódio, polivinil-pirrolidona e goma tragacanto, e um agente umectante, tal como a lecitina. Os conservantes
5 apropriados para as suspensões aquosas incluem o *p*-hidroxibenzoato de *n*-propila e etila.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem, em particular, compreender mais de um composto (múltiplo) da presente invenção, por exemplo, dois ou mais compostos. A presente invenção também apresenta
10 uma preparação ou sistema farmacêutico, que compreende (a) um primeiro composto, que é um composto da presente invenção; e (b) um segundo composto farmacêutico. Ditos compostos múltiplos da presente invenção ou dito primeiro e segundo composto são formulados em mistura ou como composições separadas, por exemplo, para separação simultânea
15 ("*simultaneous though separate*") ou para a administração seqüencial (vide abaixo).

MODOS DE ADMINISTRAÇÃO

Os compostos da presente invenção podem ser fornecidos diretamente ou em composições farmacêuticas contendo excipientes (vide
20 acima), conforme é bem conhecido no estado da técnica. O presente método de tratamento envolve a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção a um indivíduo.

O termo "quantidade terapeuticamente efetiva" ou "dose terapeuticamente efetiva" conforme utilizado no presente se refere a uma
25 quantidade de um composto, de acordo com a presente invenção, necessária para: tratar; melhorar; prevenir a condição da doença alvo; exibir um efeito terapêutico ou preventivo detectável; prolongar a sobrevivência de um paciente. A toxicidade e a eficácia terapêutica de tais moléculas podem ser

determinadas pelos procedimentos farmacêuticos padrão nas culturas celulares ou em animais de experimentação, por exemplo, pela determinação do LD50 (a dose letal para 50% da população) e o ED50 (a dose terapeuticamente eficaz em 50% da população). A proporção da dose dos efeitos tóxicos a terapêuticos é o índice terapêutico, que pode ser expresso como a proporção LD50/ ED50. Os agentes que exibem altos índices terapêuticos são preferidos.

A quantidade terapeuticamente eficaz ou a dose terapeuticamente eficaz é a quantidade do composto ou da composição farmacêutica que irá obter a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou humano que está sendo procurada pelo pesquisador, veterinário, médico ou outro especialista em trabalho clínico. Por exemplo, a atividade anticoagulante e o tratamento dos distúrbios na coagulação sanguínea, por exemplo, tromboembolismo venoso profundo incluindo a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar, trombose venosa profunda pós-cirúrgica, síndromes coronárias, infarto do miocárdio, AVC, etc.

De preferência, as dosagens se enquadram dentro de um intervalo de concentrações na circulação que incluem o ED50 com pouca ou nenhuma toxicidade. As dosagens podem variar dentro deste intervalo dependendo da forma de dosagem empregada e/ou da via de administração utilizada. A formulação exata, a via de administração, a dosagem e o intervalo de dosagem devem ser selecionados de acordo com os métodos conhecidos no estado da técnica, em vista das particularidades na condição do paciente.

A quantidade da dosagem e o intervalo podem ser ajustados individualmente para fornecer níveis no plasma da porção ativa que são suficientes para obter os efeitos desejados, isto é, a concentração efetiva mínima (MEC). A MEC irá variar para cada composto, mas pode ser estimada a partir de, por exemplo, dados *in vitro* e experimentos animais. As dosagens necessárias para obter a MEC irão depender das características individuais e

da via de administração. Nos casos de administração local ou de ingestão seletiva, a concentração local efetiva da droga pode não estar relacionada à concentração plasmática.

Em geral, a dose/ quantidade terapeuticamente eficaz pode ser
5 estimada pela utilização dos métodos convencionais e das técnicas que são conhecidas no estado da técnica. As doses iniciais utilizadas nos estudos animais (por exemplo, primatas não humanos, camundongos, coelhos, cães ou porcos) podem estar baseadas nas concentrações eficazes estabelecidas nos testes de culturas celulares. O modelo animal também pode ser utilizado para
10 determinar o intervalo de concentração apropriada e a via de administração. Tal informação pode, então, ser utilizada para determinar as doses úteis e as vias para a administração em pacientes humanos.

O nível de dosagem específico requerido para qualquer paciente particular irá depender de uma série de fatores, incluindo a gravidade da
15 condição sendo tratada, a via de administração, a saúde geral do paciente (isto é, a idade, o peso e a dieta), o sexo do paciente, o tempo e a frequência de administração, a avaliação do médico prescritivo e a tolerância/ resposta à terapia. Entretanto, em geral, a dose diária (caso administrado como uma dose única ou como doses divididas) estará no intervalo de 0,01 a 500 mg por dia,
20 de maior preferência, de 0,1 a 50 mg por dia, e de maior preferência, de 1 a 10 mg por dia. Alternativamente, as dosagens podem ser administradas por unidade de peso corporal e, neste caso, uma dose típica estará entre 0,001 mg/kg e 3 mg/kg, especialmente entre 0,01 mg/kg e 0,2 mg/kg, entre 0,02 mg/kg e 0,1 mg/kg.

25 Uma via eficaz e conveniente de administração e uma formulação apropriada dos compostos da presente invenção nas composições farmacêuticas (vide acima) também podem ser rapidamente determinadas pela experimentação de rotina. As diversas formulações e os sistemas de

fornecimento de droga estão disponíveis no estado da técnica (vide, por exemplo, Gennaro AR (ed.). Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*. Lippincott Williams & Wilkins. 21ª edição. 3 de julho de 2005 e Hardman JG, Limbird LE, Alfred G. Gilman AG. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill; 10ª edição. 13 de agosto de 2001).

Conforme mencionado acima, as vias apropriadas de administração podem, por exemplo, incluir a vaginal, retal, intestinal, oral, nasal (intranasal), pulmonar ou outra administração pela mucosa, tópica, transdérmica, ocular, auricular e parenteral.

A vantagem dos compostos da presente invenção é que eles são particularmente apropriados para a administração oral.

As vias primárias para a administração parenteral incluem a administração intravenosa, intramuscular e a subcutânea. As vias secundárias de administração incluem a administração intraperitoneal, intra-arterial, intra-articular, intracardíaca, intracisternal, intradérmica, intralesional, intraocular, intrapleural, intratecal, intrauterina e intraventricular.

A indicação a ser tratada, junto com as propriedades físicas, químicas e biológicas da droga, dita o tipo de formulação e a via de administração a ser utilizada, bem como se seria preferido o fornecimento local ou sistêmico.

As presentes composições podem, caso desejado, ser apresentadas em uma embalagem ou dispositivo dispensador contendo uma ou mais unidades de forma de dosagem contendo o ingrediente ativo. Tal embalagem ou dispositivo pode, por exemplo, compreender o metal ou a folha metálica plástica, tal como uma cartela ("*blister pack*") ou tampas de vidro e borracha, tal como em frascos. A embalagem ou o dispositivo dispensador podem ser acompanhados pelas instruções de administração. As composições que compreendem um agente da presente invenção formulado em um veículo

farmacêutico compatível também podem ser preparadas, colocadas em um recipiente apropriado e rotuladas para o tratamento de uma condição indicada.

Em adição ao acima, os compostos da presente invenção são particularmente apropriados para a utilização nas formulações galênicas devido à sua lipofilicidade. Em sua forma mais básica, as formulações galênicas envolvem tipicamente a mistura de dois compostos, um dos quais é fracamente disponível por meio oral, para formar uma formulação. A mistura resultante dos compostos possui uma maior disponibilidade oral porque os compostos são capazes de cruzar a membrana intestinal de modo mais eficiente devido à sua maior lipofilicidade. Entretanto, as formulações galênicas são bem conhecidas pelos técnicos no assunto e as diferenças entre tais formulações e fornecimento oral *per se* são descritas, por exemplo, em Motlekar, N. A. et al., *Journal of Controlled Release* 2006, 113, 91 – 101. Adicionalmente, o técnico no assunto estaria ciente de que as formulações galênicas poderiam ser utilizadas em conjunto com as heparinas e LMWHs, vide Goldberg, M. et al., *Nature reviews* 2003, 2, 289 – 295, Bernkop-Schniirch, A. et al., *Expert Opin. Drug Deliv.* 2004, 1, 87 – 98, Bernkop-Schniirch, A. et al., *Journal of Pharmaceutical Science* 2005, 94 (5), 966 – 972 e Arbit, E. et al. *Thrombosis Journal* 2006, 4 (6), 1 – 25 (tecnologia Emisphere) por exemplo. Embora estes documentos discutam a utilização das formulações galênicas em conjunto com a heparina e o LMWHs, não foi considerado anteriormente que eles seriam particularmente vantajosos se as composições galênicas fossem utilizadas com os compostos similares àqueles da presente invenção, isto é, os oligossacarídeos lipofílicos sintéticos.

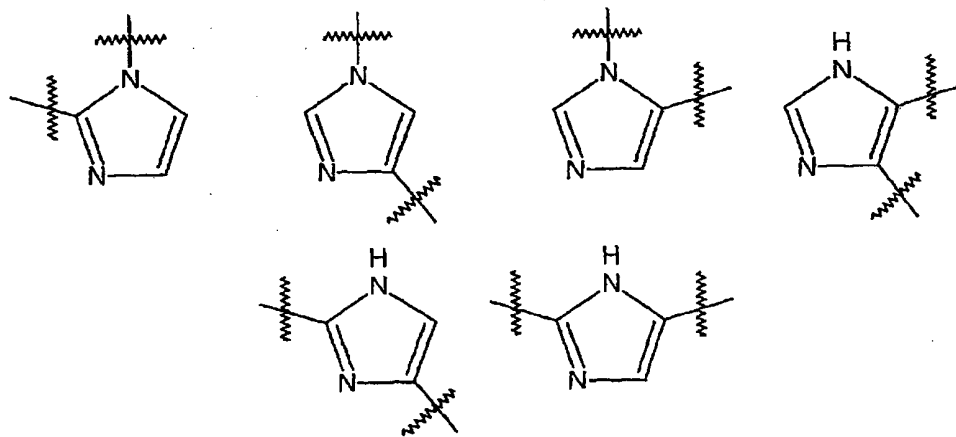
DEFINIÇÕES QUÍMICAS

A representação da orientação aparente de um grupo funcional não é necessariamente pretendida para representar a orientação atual. Portanto, por exemplo, um grupo amida divalente representado como C(O)NH

também é pretendido para cobrir NHC(O).

Para fins de simplificação, os termos que são normalmente utilizados para se referir aos grupos monovalentes (tais como “alquila” ou “alquenila”) também são utilizados no presente para se referir aos grupos pontes divalentes, trivalentes ou tetravalentes que são formados a partir do grupo monovalente correspondente pela perda de um ou mais átomo(s) de hidrogênio. Caso tal termo se refira a um grupo monovalente ou a um grupo polivalente, estará claro a partir do contexto. Onde um grupo ponte polivalente é formado a partir de uma porção cíclica, as ligações podem estar em qualquer átomo do anel apropriado, de acordo com as regras normais de valência.

Onde qualquer porção particular for substituída, por exemplo, um grupo imidazol que compreende um substituinte no anel heteroarila, salvo indicações em contrário, o termo “substituído” contempla todas as formas isoméricas possíveis. Por exemplo, o imidazol substituído inclui todas as seguintes permutações:



Conforme utilizado no presente, o termo “substituído” é considerado para incluir todos os substituintes permissíveis dos compostos orgânicos. Em aspecto mais amplo, os substituintes permissíveis incluem os substituintes acíclicos e cíclicos, ramificados e não ramificados, carbocíclicos e heterocíclicos, aromáticos e não aromáticos dos compostos orgânicos. Os

substituintes permissíveis podem ser um ou mais e o mesmo ou diferentes para os compostos orgânicos apropriados. Para os propósitos da presente invenção, os heteroátomos, tais como o nitrogênio, podem possuir os substituintes de hidrogênio e/ou quaisquer substituintes permissíveis dos compostos orgânicos descritos no presente que satisfazem as valências dos heteroátomos. A presente invenção não pretende estar limitada de modo algum pelos substituintes permissíveis dos compostos orgânicos.

Os termos “compreendem” e “compreende” significam “incluindo” bem como “consistindo”, por exemplo, uma composição “compreendendo” X pode consistir exclusivamente de X ou pode incluir algo adicional, por exemplo, X + Y.

A palavra “substancialmente” não exclui “completamente”, por exemplo, que é “substancialmente livre” de Y pode ser completamente livre de Y. Onde necessário, a palavra “substancialmente” pode ser omitida da definição da presente invenção.

“Opcional” ou “opcionalmente” significa que o evento descrito subsequentemente das circunstâncias pode ou não ocorrer e que a descrição inclui os casos onde dito evento ou circunstância ocorre e os casos em que ele não ocorre.

“Pode” significa que o evento descrito subsequentemente das circunstâncias pode ou não ocorrer e que a descrição inclui os casos onde dito evento ou circunstância ocorre e os casos em que ele não ocorre.

Onde os compostos de acordo com a presente invenção possuem pelo menos um centro quiral, eles podem existir conseqüentemente como enantiômeros. Onde os compostos possuem dois ou mais centros quirais, eles podem existir adicionalmente como diastereômeros. Onde os processos para a preparação dos compostos de acordo com a presente invenção originam a mistura dos estereoisômeros, estes isômeros podem ser separados pelas

técnicas convencionais, tais como a cromatografia preparativa. Os compostos podem ser preparados na forma racêmica ou os enantiômeros individuais podem ser preparados pelas técnicas padrão conhecidas pelos técnicos no assunto, por exemplo, pela síntese ou resolução enantioespecífica, formação dos pares diastereôméricos pela formação de sal com um ácido opticamente ativo, seguido pela cristalização fracional e regeneração da base livre. Os compostos também podem ser determinados pela formação dos ésteres ou amidas diastereoméricos, seguido pela separação cromatográfica e remoção dos auxiliares quirais. Alternativamente, os compostos podem ser determinados utilizando uma coluna HPLC quiral. Deve ser entendido que todos tais isômeros e suas misturas estão englobadas dentro do escopo da presente invenção.

Onde um grupo compreende duas ou mais porções definidas por um único número de átomo de carbono, por exemplo, alcoxialquila C₂-C₂₀, o número de átomo de carbono indica o número total de átomos de carbono no grupo.

Conforme utilizado no presente, o termo “porção de fornecimento lipofílico” é utilizado para se referir a um radical que corresponde a um agente de fornecimento lipofílico. De preferência, um agente de fornecimento lipofílico é selecionado a partir do grupo que consiste em: ácidos da bile, esteróis, não esteroidais antiinflamatórios ou compostos tais como o N-[10-(2-hidroxibenzoil)amino]decanoato de sódio (SNAD) e N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino] caprilato de sódio (SNAC).

Conforme utilizado no presente, o termo “lipofílico” se refere a uma porção que possui um coeficiente de partição octanol/ água que é superior a ou igual àquele do n-butano.

Conforme utilizado no presente, o termo “ácido da bile” inclui as porções que são produzidas no fígado pela oxidação do colesterol, conjugadas

(com o aminoácido taurino ou glicina, ou um sulfato ou uma glucuronida) e são armazenadas na vesícula biliar. Os exemplos típicos dos ácidos biliares incluem o ácido cólico, ácido taurocólico, ácido glicocólico, ácido desoxicólico e ácido quenodesoxicólico. Na presente invenção, o ácido desoxicólico é um

5 ácido biliar particularmente preferido.

Conforme utilizado no presente, o termo “esterol” se refere, de preferência, aos compostos que se enquadram dentro de um subgrupo de esteróides e são lipídeos anfipáticos sintetizados a partir da acetil-coenzima A. os esteróis utilizados na presente invenção podem ser esteróis de vegetais

10 (isto é, fitosteróis, tais como campesterol, sitosterol e estigmasterol) ou eles podem ser esteróis de animais (isto é, zoosteróis, tais como o colesterol e alguns hormônios esteróides). Um esteroel preferível utilizado na presente invenção é o colesterol.

Conforme utilizado no presente, o termo “antiinflamatório não

15 esteroel” se refere, de preferência, aos compostos que não são inibidores competitivos das correntes de cloro ativado por cálcio. Por exemplo, um antiinflamatório não esteroel apropriado é o ácido niflúmico.

Conforme utilizado no presente, o termo “grupo de proteção” se refere aos grupos funcionais que são bem conhecidos pelo técnico no assunto e são descritos em *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edição T. W. Greene e P.G. Wuts, Wiley-Interscience, 1999. Por exemplo, a benziloxicarbonila, que pode ser removida pela acidólise com ácidos fortes ou pela hidrogenação catalítica que produz dióxido de carbono e tolueno como produtos secundários, é um grupo de proteção de amina comum. Um grupo de

20 proteção de amina alternativo é a terc-butóxi carbonila (BOC), que pode ser removida pelo tratamento com um ácido, tal como o ácido trifluoroacético ou o cloreto de hidrogênio em um solvente orgânico, tal como o diclorometano.

Um técnico no assunto irá considerar que, em adição aos átomos

de nitrogênio de proteção das aminas, conforme discutido acima, pode ser necessário proteger e desproteger outros grupos funcionais com os grupos de proteção apropriados, tais como, por exemplo, os grupos hidróxi. Os métodos de desproteção de qualquer grupo de proteção particular irão depender do grupo de proteção que é utilizado e do grupo funcional que está sendo protegido. Para os exemplos de metodologia de proteção/ desproteção, vide *Protective groups in Organic synthesis*, T. W. Greene e P. G. M. Wutz.

Conforme utilizado no presente, o termo “heteroátomo” inclui N, O, S, P, Si e halogênio (incluindo F, Cl, Br e I). No contexto de uma cadeia de hidrocarboneto interrompida por um ou mais heteroátomos, o termo “heteroátomo” inclui N, O e S.

O termo “halogênio” ou “halo” é utilizado no presente para se referir a qualquer um do flúor, cloro, bromo e iodo. Entretanto, usualmente os substituintes de halogênio nos compostos da presente invenção são os substituintes de cloro, bromo e flúor. Os grupos tais como halo(alquila) incluem os grupos alquila mono-, di-, tri- e per-halo substituídos. Além disso, a substituição halo pode estar em qualquer posição na cadeia alquila. “Per-halo” significa completamente halogenado, por exemplo, tri-halometila e pentacloroetila.

Conforme utilizado no presente, o termo “alquila” se refere a um radical de hidrocarboneto monovalente saturado cíclico, linear ou ramificado, possuindo o número de átomos de carbono conforme indicado. Por exemplo, o termo “alquila C₁-C₃₀” inclui grupos alquila C₁, C₂, C₃, C₄, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁, C₂₂, C₂₃, C₂₄, C₂₅, C₂₆, C₂₇, C₂₈, C₂₉ e C₃₀. Como meio de exemplo não limitante, os grupos alquila apropriados incluem a metila, etila, propila, *iso*-propila, butila, *iso*-butila, *terc*-butila, pentila, hexila, octila, nonila, dodecila, eicosila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, metilciclo-hexila, dimetilciclo-hexila, trimetilciclo-hexila,

ciclo-heptila, ciclo-octila, ciclononila, ciclododecila, spiroundecila, biciclo-octila e adamantila, ciclopropilmetila, ciclopropiletila, ciclobutilmetila, ciclobutiletila, ciclopentilmetila, ciclopentiletila, ciclopentilpropila, ciclo-hexilmetila, ciclo-hexiletila, ciclo-hexilpropila, ciclo-hexilbutila, metilciclo-hexilmetila, dimetilciclo-hexilmetila, trimetilciclo-hexilmetila, ciclo-heptilmetila, ciclo-heptiletila, ciclo-heptilpropila, ciclo-heptilbutila e adamantilmetila. Os intervalos preferidos dos grupos alquila da presente invenção são: alquila C₁-C₃₀, alquila C₂-C₂₈, alquila C₃-C₂₆, alquila C₄-C₂₄, alquila C₄-C₂₂, alquila C₅-C₂₀, alquila C₅-C₁₈, alquila C₆-C₁₆, alquila C₇-C₁₄ e alquila C₈-C₁₂. Os intervalos preferidos nos grupos cicloalquila são: C₄-C₃₀, C₄-C₂₀, C₄-C₁₅ e C₅-C₁₃.

Conforme utilizado no presente, o termo “alquenila” se refere a um radical de hidrocarboneto monovalente insaturado cíclico, linear ou ramificado, possuindo o número de átomos de carbono conforme indicado e a característica distintiva de uma ligação dupla carbono – carbono. Por exemplo, o termo “alquenila C₂-C₃₀” inclui os grupos alquenila C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁, C₂₂, C₂₃, C₂₄, C₂₅, C₂₆, C₂₇, C₂₈, C₂₉ e C₃₀. Como meio de exemplo não limitante, os grupos alquenila apropriados incluem a etenila, propenila, butenila, penentila, hexenila, octenila, nonenila, dodecenila e eicosenila, em que a ligação dupla pode estar localizada em qualquer lugar na cadeia carbônica. Os intervalos preferidos dos grupos alquenila da presente invenção são: alquenila C₂-C₃₀, alquenila C₂-C₂₈, alquenila C₃-C₂₆, alquenila C₄-C₂₄, alquenila C₅-C₂₂, alquenila C₅-C₂₀, alquenila C₆-C₁₈, alquenila C₆-C₁₆, alquenila C₇-C₁₄ e alquenila C₈-C₁₂. Os intervalos preferidos nos grupos de cicloalquenila são: C₄-C₃₀, C₄-C₂₀, C₅-C₁₅ e C₆-C₁₃.

Conforme utilizado no presente, o termo “alquinila” se refere a um radical de hidrocarboneto monovalente insaturado cíclico, linear ou ramificado, possuindo o número de átomos de carbono conforme indicado e a característica distintiva de uma ligação tripla carbono – carbono. Por exemplo,

o termo “alquinila C₂-C₃₀” inclui os grupos alquinila C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁, C₂₂, C₂₃, C₂₄, C₂₅, C₂₆, C₂₇, C₂₈, C₂₉ e C₃₀. Como meio de exemplo não limitante, os grupos alquinila apropriados incluem a etinila, propinila, butinila, peninila, hexinila, octinila, noninila, dodicenila e eicosinila, em que a ligação tripla pode estar localizada em qualquer lugar na cadeia carbônica. Os intervalos preferidos dos grupos alquinila da presente invenção são: alquinila C₂-C₃₀, alquinila C₂-C₂₈, alquinila C₃-C₂₆, alquinila C₄-C₂₄, alquinila C₄-C₂₂, alquinila C₅-C₂₀, alquinila C₅-C₁₈, alquinila C₆-C₁₆, alquinila C₇-C₁₄ e alquinila C₈-C₁₂. Os intervalos preferidos nos grupos de cicloalquinila são: C₈-C₃₀, C₉-C₂₀, C₅-C₁₅ e C₁₀-C₁₃.

O alcóxi se refere ao grupo “alquil-O-”, onde a alquila é conforme definida acima. Como meio de exemplo não limitante, os grupos alcóxi apropriados incluem o metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, pentóxi e hexóxi.

Conforme utilizado no presente, o termo “alcoxialquila” se refere a um grupo alquila que possui um substituinte alcóxi. A ligação é através do grupo alquila. A porção alquila pode ser cíclica, linear ou ramificada. As porções alqu e alquila de tal grupo pode ser substituída conforme descrito acima, com relação à definição de alquila. Como meio de exemplo não limitante, os grupos alcoxialquila apropriados incluem a metoximetila, metoxietila, etoximetila, etoxietila, metoxipropila e etoxipropila.

Conforme utilizado no presente, o termo “alcoxiarila” se refere a um grupo arila que possui um substituinte alcóxi. A ligação é através do grupo arila. As porções alcóxi e arila de tal grupo podem ser substituídas conforme descrito acima, com relação às definições de alcóxi e arila. A porção alquila pode ser cíclica, linear ou ramificada. Como meio de exemplo não limitante, os grupos alcoxiarila apropriados incluem a metoxifenila, etoxifenila, dimetoxifenila e trimetoxifenila.

Conforme utilizado no presente, o termo “arila” se refere a um

radical carbocíclico aromático monovalente que possui um, dois, três, quatro, cinco ou seis anéis, de preferência, um, dois ou três anéis, que podem ser fundidos ou bicíclicos. De preferência, o termo “arila” se refere a um anel monocíclico aromático contendo 6 átomos de carbono, que pode ser substituído no anel por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes conforme definido no presente; um sistema de anel fundido ou bicíclico aromático contendo 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono, que pode ser substituído no anel por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9 substituintes conforme definido no presente; um sistema de anel tricíclico aromático contendo 10, 11, 12, 13 ou 14 átomos de carbono, que pode ser substituído no anel por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 substituintes conforme definido no presente. Como meio de exemplo não limitante, os grupos arila apropriados incluem a fenila, bifenila, binaftila, indanila, fenantrila, fluorila, flourenila, stilbila, benzilfenantrila, acenaftila, azulenila, fenilnaftila, benzilfluorila, tetrahidronaftila, perilenila, picenila, crisila, pirenila, tolila, clorofenila, diclorofenila, triclorofenila, metoxifenila, dimetoxifenila, trimetoxifenila, fluorofenila, difluorofenila, trifluorofenila, nitrofenila, dinitrofenila, trinitrofenila, aminofenila, diaminofenila, triaminofenila, cianofenila, clorometilfenila, tolilfenila, xililfenila, cloroetilfenila, triclorometilfenila, dihidroindenila, benzociclo-heptila e trifluorometilfenila. Os intervalos preferidos os grupos arila da presente invenção são: arila C₆-C₂₅, arila C₆-C₂₃, arila C₆-C₂₀, arila C₆-C₁₈, arila C₆-C₁₅, arila C₆-C₁₂, arila C₆-C₁₀, arila C₆-C₉, arila C₆-C₈ e arila C₆-C₇.

O termo “heteroarila” se refere a um radical heterocíclico aromático insaturado monovalente que possui um, dois, três, quatro, cinco ou seis anéis, de preferência, um, dois ou três anéis, que podem ser fundidos ou bicíclicos. De preferência, “heteroarila” se refere a um sistema de anel monocíclico aromático contendo cinco membros dos quais pelo menos um membro é um átomo de N, O ou S e que contém opcionalmente um, dois ou

três átomos de N adicionais, um anel monocíclico aromático possuindo seis membros dos quais um, dois ou três membros são um átomo de N, um anel bicíclico ou fundido aromático possuindo nove membros dos quais pelo menos um membro é um átomo de N, O ou S e que contém, opcionalmente, um, dois
 5 ou três átomos de N adicionais ou um anel bicíclico aromático possuindo dez membros dos quais um, dois ou três membros são um átomo de N. Como meio de exemplo não limitante, os grupos heteroarila apropriados incluem a furanila, priingli, piridila, ftalimido, tiofenila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, tiazolila, isotiazolila, oxazolila, oxadiazolila, pironila, pirazinila, tetrazolila, tionaftila,
 10 benzofuranila, isobenzofurila, indolila, oxindolila, isoindolila, indazolila, indolinila, azoindolila, isoindazolila, benzopiranila, coumarinila, isocoumarinila, quinolila, isoquinolila, cinolinila, quinazolinila, piridopiridila, benzoxazinila, quinoxadinila, cremenila, cromanila, isocromanila, carbolinila, tiazolila, isoxazolila, isoxazonila, isotiazolila, triazolila, oxodiazolila, tiadiazolila,
 15 benzodioxopinila e piridazila.

Os intervalos preferidos dos grupos heteroarila da presente invenção são: heteroarila C₂-C₂₀, heteroarila C₂-C₂₅, heteroarila C₂-C₂₀, heteroarila C₂-C₁₈, heteroarila C₂-C₁₅, heteroarila C₂-C₁₂, heteroarila C₂-C₁₀, heteroarila C₂-C₉, heteroarila C₂-C₈ e heteroarila C₂-C₇.

20 O termo "heterociclila" se refere a um anel parcialmente insaturado ou saturado que possui três membros dos quais pelo menos um membro é um átomo de N, O ou S e que contém opcionalmente um átomo de O adicional ou um ou dois átomos de N adicionais; um anel saturado ou parcialmente insaturado que possui cinco membros dos quais pelo menos um
 25 membro é um átomo de N, O ou S e que contém, opcionalmente, um átomo de O adicional ou um, dois ou três átomos de N adicionais; um anel saturado ou parcialmente insaturado que possui seis membros dos quais um, dois ou três membros são um átomo de N, O ou S e que contém opcionalmente um átomo

de O adicional ou um, dois ou três átomos de N adicionais; um anel saturado ou parcialmente insaturado que possui sete membros dos quais um, dois ou três membros são um átomo de N, O ou S e que contém opcionalmente um átomo de O adicional ou um, dois ou três átomos de N adicionais; um anel saturado ou parcialmente insaturado que possui oito membros dos quais um, dois ou três membros são um átomo de N, O ou S e que contém opcionalmente um átomo de O adicional ou um, dois ou três átomos de N adicionais; um anel saturado ou parcialmente insaturado que possui nove membros dos quais um, dois ou três membros são um átomo de N, O ou S e que contém opcionalmente um, dois ou três átomos de N adicionais; ou um anel bicíclico saturado ou parcialmente insaturado que possui dez membros dos quais um, dois ou três membros são um átomo de N, O ou S e que contém opcionalmente um átomo de O adicional ou um, dois ou três átomos de N adicionais. De preferência, os heterociclos que compreendem os grupos peróxido são excluídos da definição de heterociclila. Como meio de exemplo não limitante, os grupos heterociclila apropriados incluem a pirrolinila, pirrolidinila, dioxolanila, tetra-hidrofuranila, morfolinila, imidazolinila, imidazolidinila, maleimidila, pirazolidinila, piperidinila, di-hidropiranila, succinimidila, tetra-hidropiranila, tiopiranila, tetra-hidrotiopiranila e piperazinila. Os intervalos preferidos dos grupos heterociclila da presente invenção são: heterociclila C₂-C₂₀, heterociclila C₂-C₂₅, heterociclila C₂-C₂₀, heterociclila C₂-C₁₈, heterociclila C₂-C₁₅, heterociclila C₂-C₁₂, heterociclila C₂-C₁₀, heterociclila C₂-C₉, heterociclila C₂-C₈ e heterociclila C₂-C₇.

Conforme utilizado no presente, o termo “alcarila” e “alquilarila” se refere a um grupo arila com um substituinte alquila. A ligação é através do grupo arila. Tais grupos possuem o número de átomos de carbono conforme indicado. As porções alquila e arila de tal grupo podem ser substituídas conforme definido no presente, com relação às definições de alquila e arila. A porção alquila pode ser linear ou ramificada. Os exemplos particularmente

preferidos de alcarila incluem tolila, xilila, butilfenila, mesitila, etiltolila, metilindanila, metilnaftila, metiltetra-hidronaftila, etilnaftila, dimetilnaftila, propilnaftila, butilnaftila, metilfluorila e metilcrisila. Novamente, os intervalos preferidos dos átomos de carbono para os grupos alcarila e alquilarila da presente invenção são: C₇-C₃₀, C₇-C₂₅, C₇-C₂₀, C₇-C₁₈, C₇-C₁₅, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀ e C₇-C₉.

Conforme utilizado no presente, o termo “arilalquila” se refere a um grupo alquila com um substituinte arila. A ligação é através do grupo alquila. Tais grupos possuem o número de átomos de carbono conforme indicado. As porções alquila e arila de tal grupo podem ser substituídas conforme definido no presente, com relação às definições de alquila e arila. A porção alquila pode ser linear ou ramificada. Os exemplos particularmente preferidos de arilalquila incluem a benzila, metilbenzila, etilbenzila, dimetilbenzila, dietilbenzila, metiletilbenzila, metoxibenzila, clorobenzila, diclorobenzila, triclorobenzila, fenetila, fenilpropila, difenilpropila, fenilbutila, bifenilmetila, fluorobenzila, difluorobenzila, trifluorobenzila, feniltolilmetila, trifluorometilbenzila, bis(trifluorometil)benzila, propilbenzila, tolilmetila, fluorofenetila, fluorenilmetila, metoxifenetila, dimetoxibenzila, diclorofenetila, feniletilbenzila, isopropilbenzila, difenilmetila, propilbenzila, butilbenzila, dimetiletilbenzila, fenilpentila, tetrametilbenzila, fenil-hexila, dipropilbenzila, trietilbenzila, ciclo-hexilbenzila, naftilmetila, difeniletila, trifenilmetila e hexametilbenzila. De modo similar, os intervalos preferidos dos átomos de carbono para os grupos arilalquila da presente invenção são: C₇-C₃₀, C₇-C₂₅, C₇-C₂₀, C₇-C₁₈, C₇-C₁₅, C₇-C₁₂, C₇-C₁₀ e C₇-C₉.

O termo “aminoalquila” se refere a um grupo alquila com um substituinte amina. A ligação é através de um grupo alquila. Tais grupos possuem o número de átomos de carbono conforme indicado acima para os grupos “alquila”. A porção alquila de tal grupo pode ser substituída conforme

definido no presente, com relação à definição de alquila. Como meio de exemplo não limitante, os grupos aminoalquila apropriados incluem a aminometila, aminoetila, aminopropila, aminobutila, aminopentila e aminohexila.

5 O termo “aminoarila” se refere a um grupo amina com um substituinte arila. A ligação é através de um grupo alquila. Tais grupos possuem o número de átomos de carbono conforme indicado acima para os grupos “arila”. A porção arila de tal grupo pode ser substituída conforme definido no presente, com relação a definição de arila.

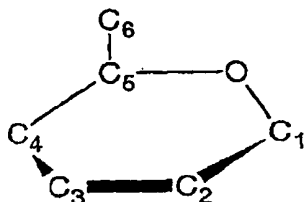
10 Conforme utilizado no presente, o termo “acila” se refere a um grupo de fórmula geral $-C(O)-R$, em que R é selecionado a partir de qualquer um dos seguintes grupos: alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, heterociclila, alquilarila e arilalquila.

15 Com relação a um ou mais substituintes que são referidos como sendo opcionalmente substituídos dentro de uma definição do composto, por exemplo, “alcarila”, o substituinte pode estar em uma ou ambas as porções do componente, por exemplo, nas porções alquila e/ou arila.

20 Com referência aos sistemas cíclicos, por exemplo, arila, heteroarila, etc, contempla os sistemas monocíclicos e policíclicos. Tais sistemas compreendem as conformações fundidas, não fundidas e espiro, tais como biciclooctila, adamantila, bifenila e benzofurano.

25 O termo “monossacarídeo” significa uma molécula de açúcar que possui uma cadeia de 3 a 10 átomos de carbono na forma de um aldeído (aldose) ou cetona (cetose). Os monossacarídeos apropriados para a utilização na presente invenção incluem ambos os monossacarídeos sintéticos e de ocorrência natural. Tais monossacarídeos incluem as pentoses, tais como a xilose, arabinose, ribose, lixose; metil pentoses (6-desoxihexoses), tais como a ramnose e a frutose; hexoses, tais como a alose, altrose, glicose, gulose,

idose, manose, galactose e talose. Os monossacarídeos preferidos são as hexoses.



Os monossacarídeos podem ser ligados a outro grupo monossacarídeo na posição C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ e C₆ (mostrado acima) para formar uma ligação glicosila e um oligossacarídeo. Tipicamente, um monossacarídeo é ligado na posição C₃, C₄, C₅ e C₆ através de um átomo de oxigênio ligado ao átomo C₁ de outro monossacarídeo, que forma uma ligação glicosídica e um oligossacarídeo. Os oligossacarídeos que podem ser utilizados na presente invenção incluem o dissacarídeo, o trissacarídeo, o tetrassacarídeo e o pentassacarídeo. Entretanto, de modo a ligar ao AT, o oligossacarídeo da presente invenção é um pentassacarídeo.

Será considerado que os grupos ionizáveis podem existir na forma neutra mostrada na fórmula no presente, ou podem existir na forma carregada, por exemplo, dependendo do pH. Portanto, um grupo carboxilato pode ser mostrado como -COOH, esta fórmula é meramente representativa do grupo carboxilato neutro, e outras formas carregadas são englobadas pela presente invenção (isto é, -COO⁻).

De maneira similar, as referências no presente aos grupos catiônicos e aniônicos devem ser tomadas para se referir à carga que está presente n aquele grupo nas condições fisiológicas, por exemplo, onde um grupo sulfato -OSO₃H é desprotonado para fornecer o grupo aniônico -OSO₃⁻, esta desprotonação aquela que pode ocorrer em pH fisiológico. Em adição, onde um grupo carboxila -COOH é desprotonado para fornecer o grupo aniônico -COO⁻, esta desprotonação é aquela que pode ocorrer em pH

fisiológico. Além disso, os sais carregados das moléculas da presente invenção são englobados. Os anéis de sacarídeo podem existir em uma forma aberta e fechada, enquanto as formas fechadas são mostradas no presente, as formas abertas também são englobadas pela presente invenção.

5 Certos compostos da presente invenção existem em várias formas regioisoméricas, enantioméricas, tautoméricas e diastereoméricas. Será entendido que a presente invenção compreende diferentes regioisômeros, enantiômeros, tautômeros e diastereômeros no isolamento entre cada um deles, bem como as misturas.

10 Os contra-íons, que compensam as formas carregadas dos compostos da presente invenção são contra-íons farmacêuticamente aceitáveis, tais como o hidrogênio ou, de maior preferência, os íons de metais alcalino ou alcalino-terroso, que incluem o sódio, cálcio, magnésio e potássio.

15 Outras definições do grupo de 'composto' serão rapidamente entendidas pelo técnico no assunto com base nas definições anteriores e nas convenções usuais de nomenclatura.

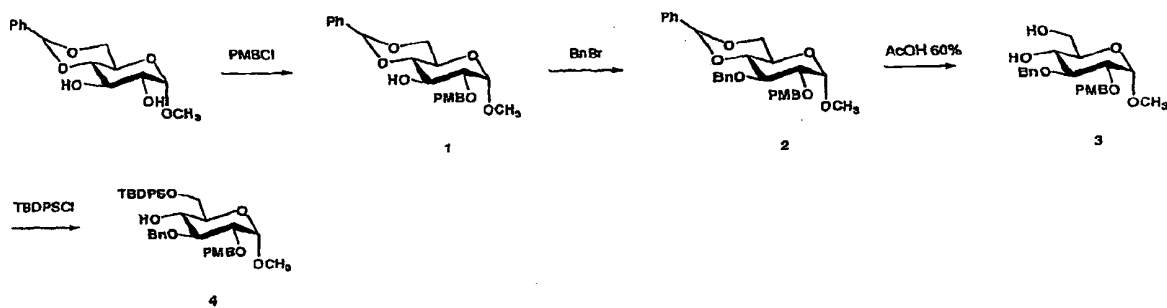
 Será considerado que qualquer característica opcional que foi descrita acima com relação a qualquer aspecto da presente invenção também
20 pode ser aplicável a qualquer outro aspecto da presente invenção.

PROCEDIMENTOS GERAIS

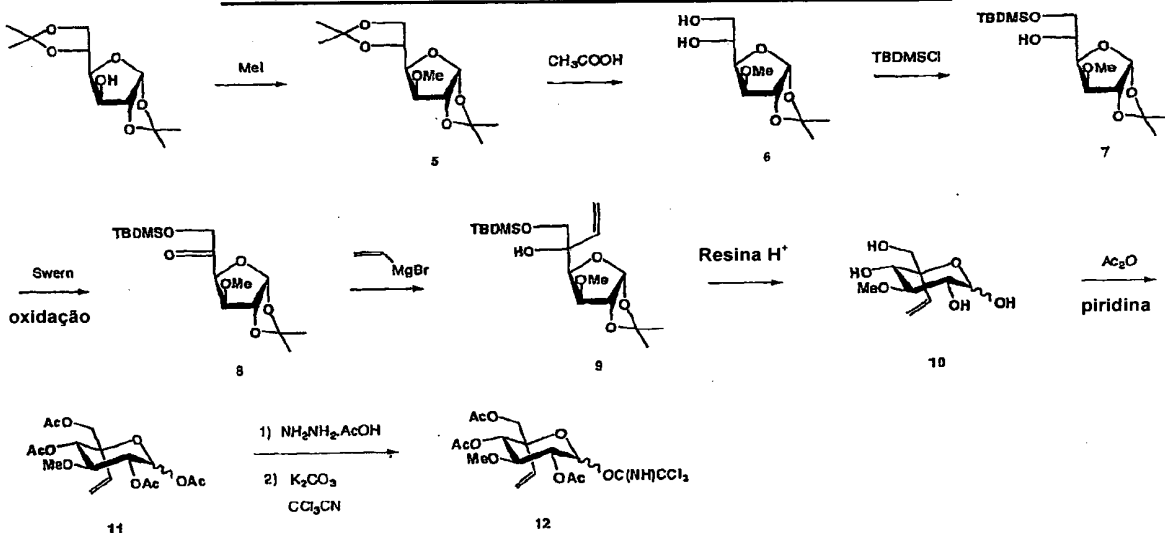
 A presente invenção será descrita agora com mais detalhes, por meio dos seguintes métodos não limitantes que podem ser utilizados para sintetizar os compostos da presente invenção. Entretanto, o técnico no assunto
25 irá considerar que estes métodos ilustram meramente a presente invenção e não restringem seu escopo de modo algum.

ESQUEMA SINTÉTICO PREPARATÓRIO GERAL A

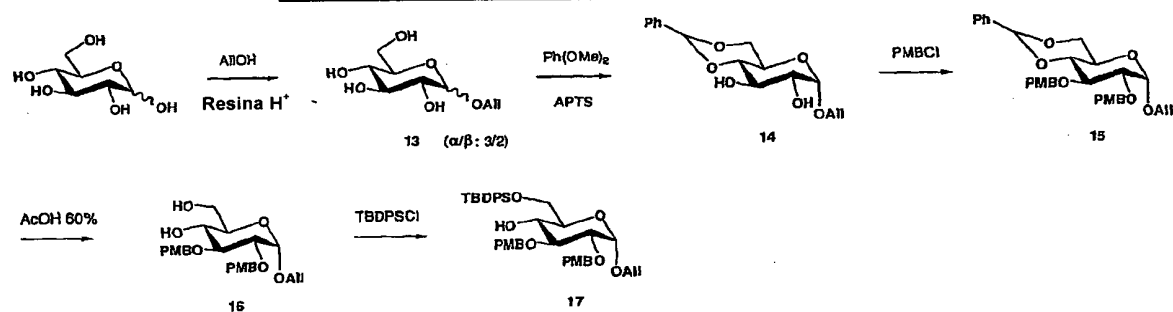
ESQUEMA 1: PREPARAÇÃO DO ACCEPTOR H 4



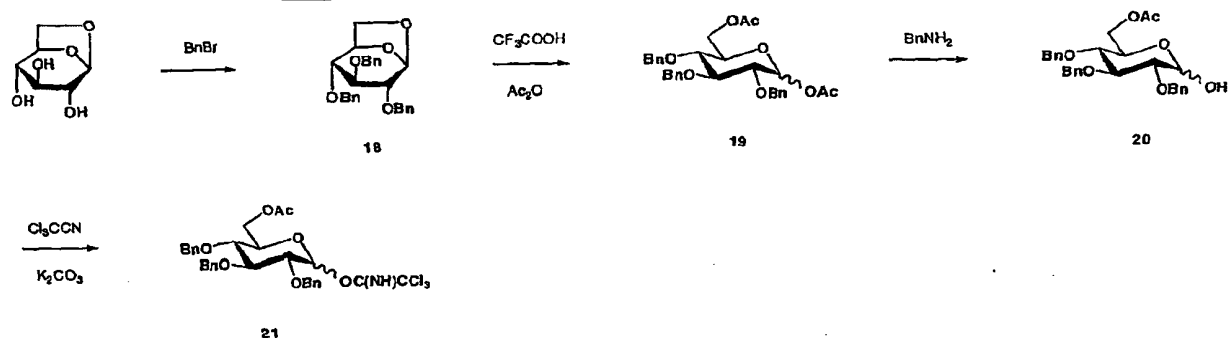
ESQUEMA 2: PREPARAÇÃO DOS DOADORES C E G 12

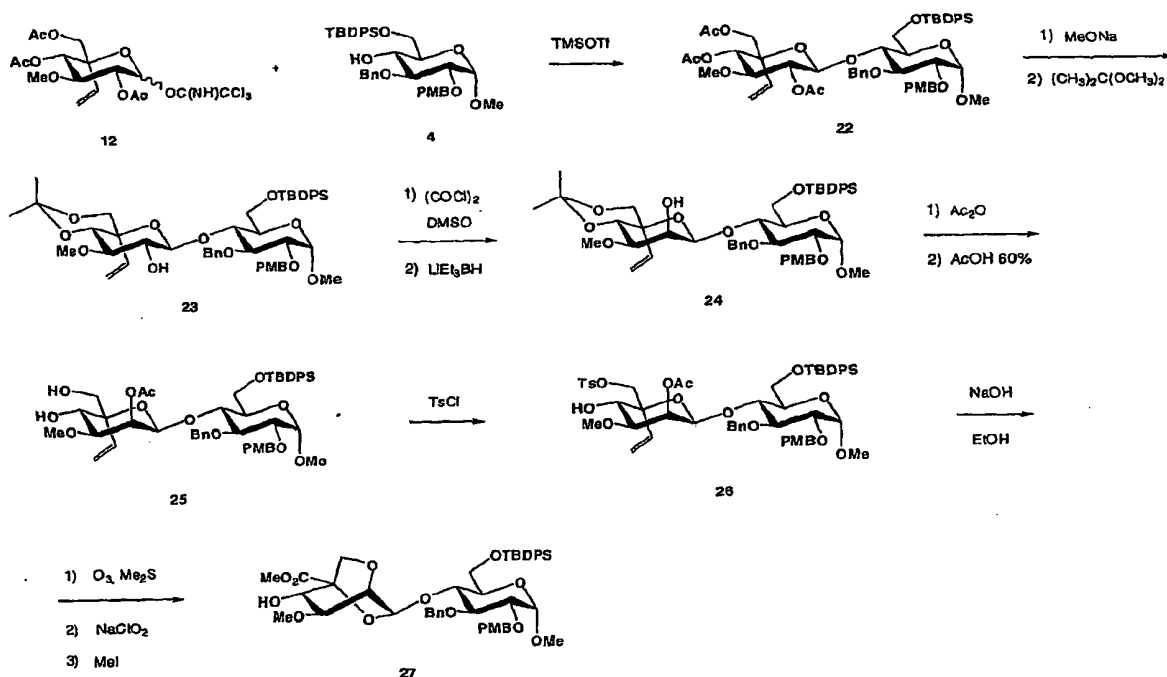
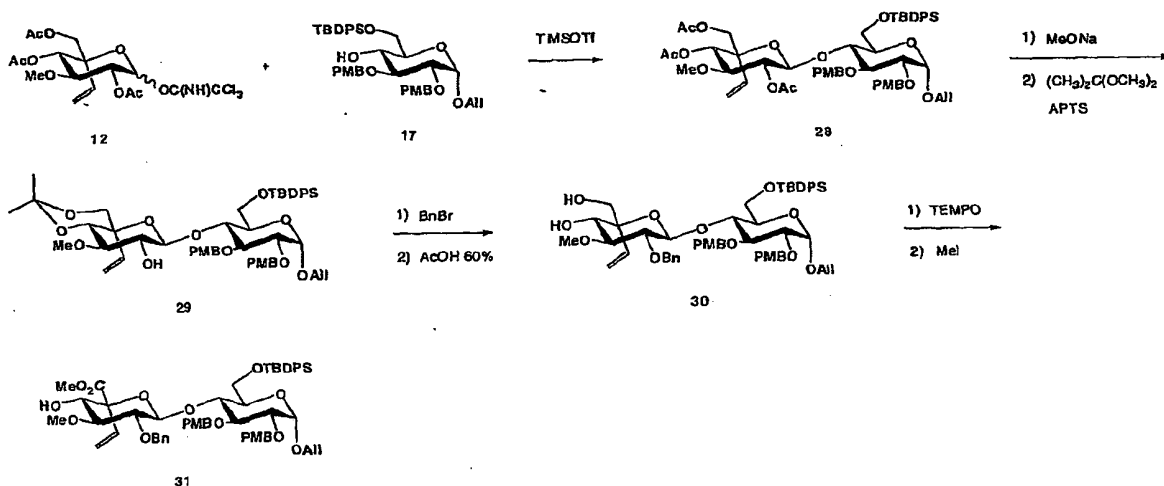
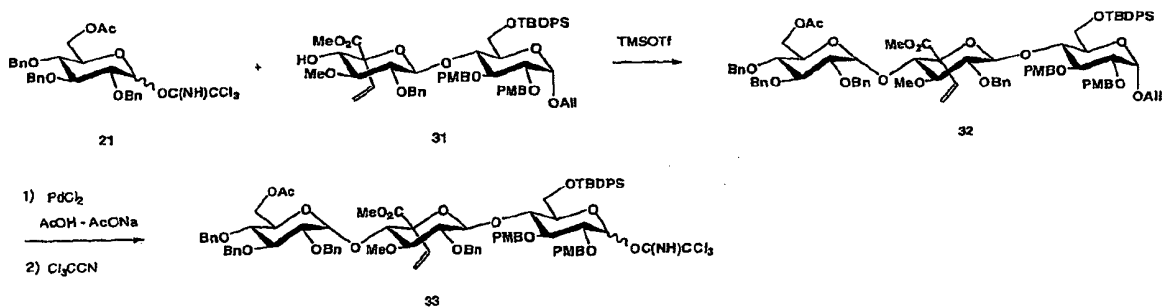


ESQUEMA 3: PREPARAÇÃO DO ACCEPTOR F17

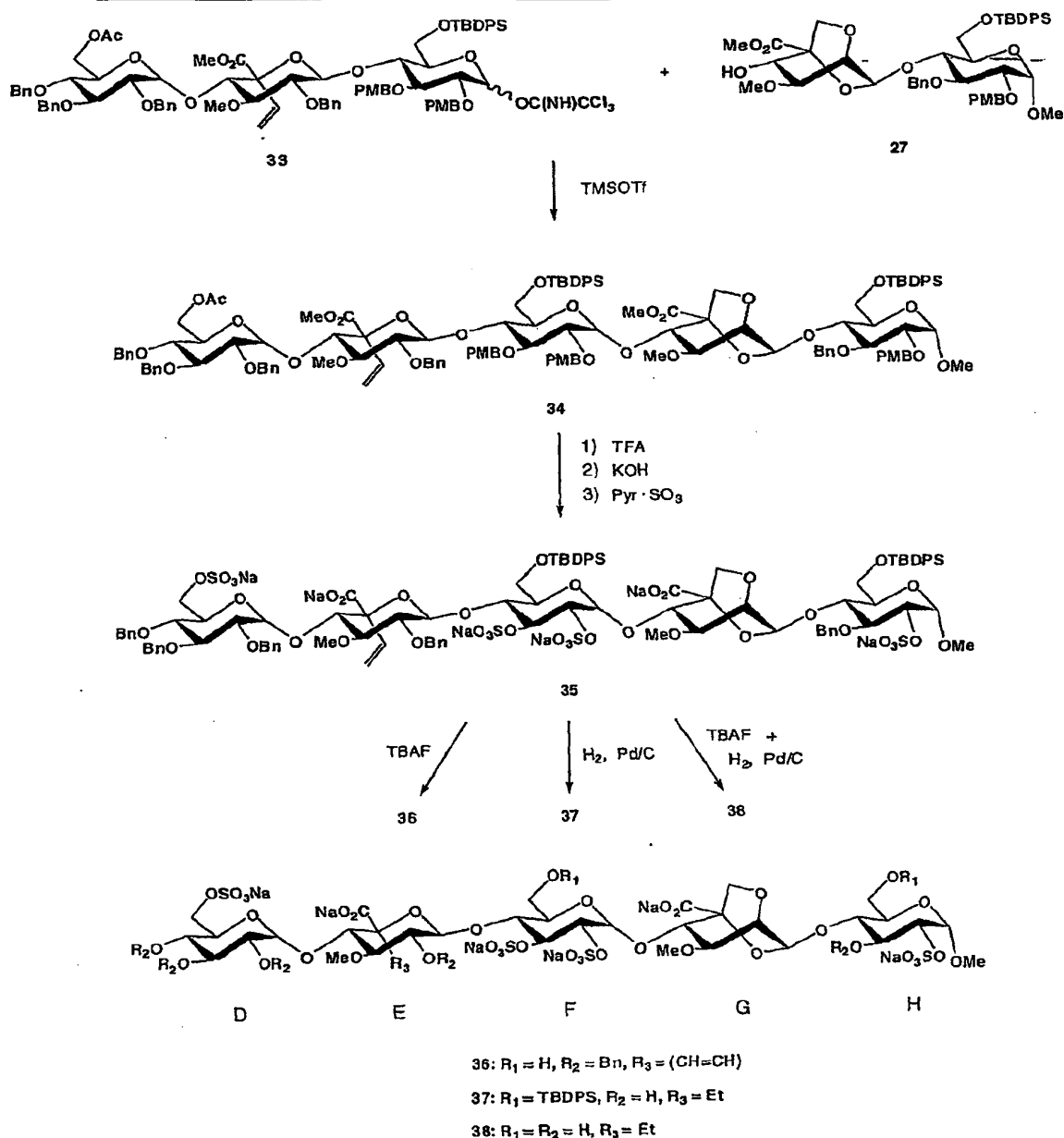


ESQUEMA 4: PREPARAÇÃO DO DOADOR D 21



ESQUEMA 5: PREPARAÇÃO DO DISSACARÍDEO G – H 27**ESQUEMA 6: PREPARAÇÃO DO DISSACARÍDEO E – F 31****ESQUEMA 7: PREPARAÇÃO DO TRISSACARÍDEO DEF 33**

ESQUEMA 8: PREPARAÇÃO DO PENTASSACARÍDEO DEFGH 36, 37, 38



MÉTODO A: DESILILAÇÃO

O fluoreto de amônio (40 equivalentes molar) foi adicionado a uma solução de pentassacarídeo (1 equivalente molar) em metanol (70 L/ mol).

- 5 Após agitação à temperatura ambiente por 72 horas, cromatografia em uma coluna Sephadex LH-20 (20 L/ mmol) equilibrada com CH_2Cl_2 / metanol/ água (50: 50: 1) forneceu o produto desililado.

MÉTODO B: HIDROGENÓLISE

Uma solução de pentassacarídeo (1 equivalente molar) em 13: 20 terc-butanol/ água (250 L/ mol) foi agitada sob hidrogênio na presença de catalisador de Pd/ C (10%, 2 equivalentes molar) por 24 horas e filtrado através de Celite® 45.

MÉTODO C: ALQUILAÇÃO

Foi adicionada NaH a 60%/ óleo (18 equivalentes molares) a uma solução de pentassacarídeo (1 equivalente molar) em DMF (70 L/mol) a 0° C e a mistura foi agitada por 15 minutos. Após este tempo, o agente de alquilação (18 equivalentes molares) foi adicionado e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas. A solução resultante foi então neutralizada com etanol, e colocada diretamente sobre uma coluna Sephadex LH- 20 (20 L/ mmol) equilibrada com CH₂Cl₂/ metanol/ água (50: 50: 1) para fornecer o produto alquilado.

MÉTODO D: ACILAÇÃO

Foi adicionado o cloreto de acila (10 equivalentes molares) a uma solução de pentassacarídeo (1 equivalente molar) em piridina (70 L/mol) e DMF (70 L/ mol) a 0° C. A mistura foi agitada por 16 horas à temperatura ambiente e colocada diretamente sobre uma coluna Sephadex LH- 20 (20 L/ mmol) equilibrada com CH₂Cl₂/ metanol/ água (50: 50: 1) para fornecer o produto acilado.

PRODUTOS INTERMEDIÁRIOS

Os monossacarídeos 4 e 21 foram preparados de acordo com os procedimentos bem conhecidos no estado da técnica. Em adição, o doador de monossacarídeo 12 foi preparado de acordo com o procedimento descrito no documento US 6.670.338 e *Chem. Eur. J.*, 2001, 7(22), 4821.

PREPARAÇÃO DO DISSACARÍDEO GH 22

Uma mistura de 4 (92,1 mg, 0,143 mmol), 12 (84,1 mg, 0,172

mmol) e peneiras moleculares de 4 Å (220 mg) em tolueno (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A suspensão foi resfriada a -40° C e uma solução de 0,14 M de TMSOTf em tolueno (0,2 mL, 0,17 eq/imidato) foi adicionada. A mistura de reação foi então agitada por 90 minutos e a temperatura foi deixada para aumentar gradualmente a -20° C. Após este tempo, a mistura de reação foi neutralizada com trietilamina, diluída com CH₂Cl₂, filtrada através de Celite® e concentrada.

O TLC preparativo em sílica gel (Tolueno/ AcOEt: 80/20+ 1% Et₃N) forneceu o composto 22 (133,6 mg, 96%), que possuía as seguintes propriedades: TLC: R_f = 0,22, sílica gel, tolueno/ AcOEt: 90/10 v/v; mudanças químicas dos prótons anoméricos: 5,14 e 4,70 ppm; e MS (EST⁺): *m/z* 993,4 [M+Na]⁺.

O dissacarídeo 22 foi então transformado em dissacarídeo 27 de acordo com os métodos descritos em *Chem. Eur. J.*, 2001, 7(22), 4821.

PREPARAÇÃO DO DISSACARÍDEO EF 28

Uma mistura de 17 (1,025 g, 1,467 mmol), 12 (864 mg, 1,76 mmol) e peneiras moleculares de 4 Å (2,2 g) em tolueno (20 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A suspensão foi resfriada a -40° C e uma solução de 0,29 M de TMSOTf em tolueno (1 mL, 0,17 eq/imidato) foi adicionada. A mistura de reação foi então agitada por 90 minutos e a temperatura foi deixada para aumentar gradualmente a -20° C. Após este tempo, a mistura de reação foi neutralizada com trietilamina, diluída com CH₂Cl₂, filtrada através de Celite® e concentrada.

A cromatografia em coluna *flash* em sílica gel (CH₂Cl₂/ AcOEt: 93/7) forneceu o composto 28 (1,36 g, 75%), que possuía as seguintes propriedades: TLC: R_f = 0,36, sílica gel, tolueno/ AcOEt: 80/20 v/v; mudanças químicas dos prótons anoméricos: 5,15 e 4,90 ppm; e MS (EST⁺): *m/z* 1049,4 [M+Na]⁺.

O dissacarídeo 28 foi então transformado em dissacarídeo 31 segundo os métodos descritos em *Chem. Eur. J.*, 2001, 7(22), 4821.

PREPARAÇÃO DO TRISSACARÍDEO DEF 32

Uma mistura de 31 (402 mg, 0,367 mmol), 21 (281 mg, 0,441 mmol) e peneiras moleculares de 4 Å (1,0 g) em tolueno (8 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A suspensão foi resfriada a -40° C e uma solução de 0,29 M de TMSOTf em tolueno (250 µL, 0,17 eq/imidato) foi adicionada. A mistura de reação foi então agitada por 90 minutos e a temperatura foi deixada para aumentar gradualmente a -20° C. Após este tempo, a mistura de reação foi neutralizada com trietilamina, diluída com CH₂Cl₂, filtrada através de Celite® e concentrada.

A cromatografia em coluna *flash* em sílica gel (CH₂Cl₂/ AcOEt: 95/5) forneceu o composto 32 (436 mg, 71%), que possuía as seguintes propriedades: TLC: R_f = 0,26, sílica gel, tolueno/ AcOEt: 80/20 v/v; mudanças químicas dos prótons anoméricos: 5,16, 5,08 e 4,88 ppm; e MS (EST⁺): *m/z* 1592,7 [M+Na]⁺.

O trissacarídeo 32 foi então transformado no dissacarídeo 33 segundo os métodos descritos em *Chem. Eur. J.*, 2001, 7(22), 4821.

PREPARAÇÃO DO PENTASSACARÍDEO PROTEGIDO DEFGH 34

Uma mistura de 33 (189 mg, 0,113 mmol), 27 (88 mg, 0,094 mmol) e peneiras moleculares de 4 Å (500 mg) em tolueno (4 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A suspensão foi resfriada a -40° C e uma solução de 0,29 M de TMSOTf em tolueno (64 µL, 0,17 eq/imidato) foi adicionada. A mistura de reação foi então agitada por 90 minutos e a temperatura foi deixada para aumentar gradualmente a -20° C. Após este tempo, a mistura de reação foi neutralizada com trietilamina, diluída com CH₂Cl₂, filtrada através de Celite® e concentrada.

A cromatografia em coluna *flash* em sílica gel (CH₂Cl₂/ AcOEt:

95/5) forneceu o composto 34 (168 mg, 73%), que possuía as seguintes propriedades: TLC: $R_f = 0,33$, sílica gel, tolueno/ AcOEt: 90/10 v/v; mudanças químicas dos prótons anoméricos: 5,50, 5,28, 5,16, 4,98 e 4,72 ppm; e MS (EST⁺): m/z 1592,7 [M+Na]⁺.

5

PREPARAÇÃO DO PENTASSACARÍDEO DEFGH 35

O pentassacarídeo 34 (115 mg, 50 μ mol) foi dissolvido a 0° C em 18,4 mL de uma mistura de CH₂Cl₂/ TFA (99/1). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas e diluída com CH₂Cl₂.

Após a lavagem com uma solução de NaHCO₃ saturada aquosa, a camada orgânica foi seca em MgSO₄, concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (CH₂Cl₂/ MeOH: 95/5) para fornecer 76 mg de um pentassacarídeo intermediário que foi dissolvido em 5,4 mL de uma mistura de THF/ MeOH (2/1). Então, 1,7 mL de uma solução de KOH aquosa a 2 M foi adicionada em gotas a 0° C e a mistura foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente. Após a agitação, a mistura de reação foi acidificada com a resina de troca iônica Dowex 50WX8-200, filtrada e concentrada até a secura.

O pentassacarídeo resultante foi dissolvido em 7,6 mL de piridina seca e foi adicionado o complexo de piridina de trióxido de enxofre (181 mg, 1 mmol). A mistura foi aquecida a 55° C com proteção da luz por 18 horas.

Após o resfriamento a 0° C, a solução foi neutralizada com MeOH e uma solução de NaHCO₃ saturada aquosa. A mistura de reação foi colocada diretamente sobre Sephadex LH20 (diclorometano/ metanol: 1/1+ água 1%) para fornecer o pentassacarídeo O-sulfonatado 35 (60 mg, 53%), que possuía as seguintes propriedades: mudanças químicas dos prótons anoméricos: 5,47, 5,31, 5,16, 4,71 e 4,67 ppm; MS (EST): massa química = 2316,37; massa experimental = 2318,3.

PREPARAÇÃO DO PENTASSACARÍDEO DEFGH 36

O pentassacarídeo 35 (53 mg, 21,6 μ mol) foi desilado de acordo

com o 'Método A: Desililação' para fornecer o pentassacarídeo 36 (37 mg, 86%), que possuía as seguintes propriedades: mudanças químicas dos prótons anoméricos: 5,39, 5,29, 5,17, 4,68 e 4,66 ppm; MS (EST): massa química = 1838,25; massa experimental = 1839,5.

PREPARAÇÃO DO PENTASSACARÍDEO DEFGH 37

O pentassacarídeo 35 (42 mg, 17,1 μ mol) foi hidrogenolizado de acordo com o 'Método B: Hidrogenólise' para fornecer o pentassacarídeo 37 (35,7 mg, 85%), que possuía as seguintes propriedades: mudanças químicas dos prótons anoméricos: 5,41, 5,29, 5,16, 4,67 e 4,65 ppm; MS (EST): massa química = 1728,33; massa experimental = 1729,4.

PREPARAÇÃO DO PENTASSACARÍDEO DEFGH 38

O pentassacarídeo 36 (37 mg, 18,6 μ mol) foi hidrogenolizado de acordo com o 'Método B: Hidrogenólise' para fornecer o pentassacarídeo 38 (21,5 mg, 83%), que possuía as seguintes propriedades: mudanças químicas dos prótons anoméricos: 5,31, 5,22, 5,03, 4,69 e 4,61 ppm; MS (EST): massa química = 1252,09; massa experimental = 1253,1.

ESQUEMA SINTÉTICO PREPARATÓRIO GERAL B

MÉTODO E: MÉTODO GERAL PARA A O-ALQUILAÇÃO

A um frasco de fundo redondo seco foi introduzido o 1,6- β -anidroglicopirranose em DMF anidro (0,3 M) seguido por NaH (7 eq.). A solução foi agitada por 30 minutos a 0°C antes de RX (X = Cl ou Br, 8 eq.) ser adicionado em gotas. A reação foi agitada a 0°C durante a noite e MeOH foi adicionado para retirar o excesso de NaH. A solução foi então agitada por 30 minutos e diluída subsequentemente com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com uma solução saturada de NaCl, água e uma solução aquosa saturada de NaHCO₃. A camada orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Caso necessário, a purificação foi realizada utilizando a cromatografia de coluna de sílica gel para

fornecer a 1,6- β -anidroglicopiranosose O-alkilado.

MÉTODO F: MÉTODO GERAL PARA A ACETÓLISE

Em um frasco de fundo redondo seco, foi dissolvido o 1,6- β -anidroglicopiranosose O-alkilado em uma mistura de anidrido acético (0,1 M) e TFA (11 eq.). A mistura de reação foi agitada por 1,5 horas à temperatura ambiente e os solventes foram removidos sob pressão reduzida seguido pela co-evaporação com tolueno.

MÉTODO G: MÉTODO GERAL PARA A DESACETILAÇÃO SELETIVA

Em um frasco de fundo redondo seco, o sacarídeo a ser desacetilado foi introduzido em uma mistura de THF/ MeOH (7/3, 0,03 M) e a solução foi resfriada a 0° C. Após a agitação por 15 minutos, a solução foi borbulhada com um fluxo suave de amônia por 2 horas (TLC mostrou desaparecimento do material de partida). A mistura de reação foi então purgada com nitrogênio por 20 minutos e concentrada até a secura sob pressão reduzida. O produto bruto foi utilizado diretamente na próxima etapa sem qualquer purificação adicional.

MÉTODO H: MÉTODO GERAL PARA A FORMAÇÃO DO TRICLOROACETIMIDATO

Em um frasco de fundo redondo seco, um sacarídeo foi dissolvido em diclorometano seco (0,1 M), seguido pela adição de CCl₃CN (9 eq.) e K₂CO₃ (2,7 eq.) previamente ativado a 400° C durante a noite. Após a agitação à temperatura ambiente durante a noite, a mistura de reação foi diluída em diclorometano, filtrada através de um bloco de Celite®, lavada e o filtrado foi concentrado até a secura. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em sílica gel para fornecer o tricloroacetimidato desejado.

MÉTODO I: MÉTODO GERAL PARA A LIGAÇÃO

Em um frasco de fundo redondo seco, foi adicionado sob nitrogênio ambos o acceptor e o doador em uma mistura de diclorometano/ dietil éter (1/1 ou 1:2, 0,1 eq/ acceptor) contendo peneiras moleculares de 4 Å (1 peso

eq./ acceptor). Após a agitação por 1 hora, a temperatura foi resfriada até -20° C e o trifluorometanossulfonato de trimetilsilila ou o trifluorometanossulfonato de *tert*-butildimetilsilila (0,2 eq. *versus* o doador) foi adicionado. Após 3 horas adicionais, a análise TLC indicou que a reação terminou. O excesso de reagente foi neutralizado com trietilamina até o pH 7 e a solução foi filtrada através de um bloco de Celita®. O filtrado foi então evaporado até a secura sob pressão reduzida e purificado utilizando uma coluna de gel Sephadex LH-20 (diclorometano/ etanol: 1/1) ou purificado por cromatografia em sílica para fornecer o produto desejado.

MÉTODO J: MÉTODO GERAL PARA A SAPONIFICAÇÃO

Inicialmente, um pentassacarídeo para ser saponificado foi dissolvido em uma mistura de THF/ MeOH (2/1, 0,01 M). A solução foi resfriada a 0° C e foram adicionados 2 M de KOH (90 eq.). A agitação foi mantida até o termino da reação, em que a temperatura de reação foi deixada aumentar à temperatura ambiente. A reação foi então acidificada pela adição de Dowex® 50WX8-200 até um pH 4 – 5. A purificação utilizando um Sephadex LH-20 (CH₂Cl₂/ EtOH: 1/1) forneceu o produto saponificado.

MÉTODO K: MÉTODO GERAL PARA A SULFONAÇÃO

Inicialmente, um pentassacarídeo para ser sulfatado foi dissolvido em piridina seca (0,015 M). O complexo de piridina de trióxido de enxofre (5 eq. por OH a ser sulfatado) foi adicionado. A mistura foi protegida da luz, aquecida a 80° C por 3 horas e então resfriada a 0° C. O metanol (10 eq./ eq. de complexo de piridina de trióxido de enxofre) foi adicionado em gotas, seguido pela adição de uma solução aquosa de NaHCO₃ saturada (para atingir o pH 9). Após a agitação, durante a noite à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada e o filtrado foi aplicado diretamente em cima da coluna de Sephadex LH-20 eluída com dimetilformamida. As frações contendo o produto foram reunidas e o solvente foi concentrado sob vácuo para fornecer o pentassacarídeo

sulfatado.

MÉTODO L: MÉTODO GERAL PARA A DESILILAÇÃO

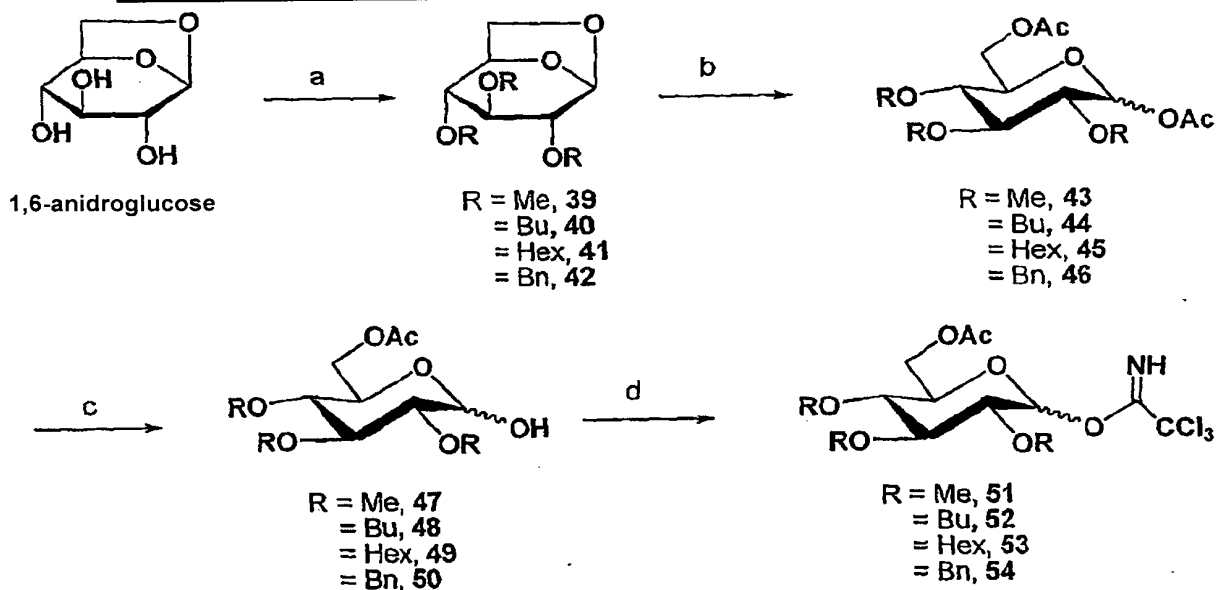
Inicialmente, um pentassacarídeo para ser desililado foi dissolvido em metanol seco (0,02 M) e foi adicionado fluoreto de amônio (20 eq.). A
5 mistura foi agitada durante a noite a 50° C e então resfriada a 0° C. Uma solução aquosa de NaHCO₃ saturada foi adicionada para atingir o pH 9. Após a filtração da mistura, o filtrado foi aplicado diretamente em cima de uma coluna Sephadex LH-20 eluída com dimetilformamida. As frações contendo o produto foram reunidas e o solvente foi concentrado sob vácuo para fornecer o
10 pentassacarídeo desejado.

MÉTODO M: HIDROGENÓLISE

Em um frasco de fundo redondo seco, o oligossacarídeo a ser reduzido foi misturado com Pd/C ou Pd(OH)₂ (10 mg, 1 eq. em peso) e terc-BuOH/ H₂O (1:1, 10 mg/ mL). A mistura de reação foi resfriada a 0° C, purgada
15 com hidrogênio e agitada sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura de reação foi filtrada e liofilizada para fornecer um sólido amorfo branco.

PREPARAÇÃO DOS MONOSSACARÍDEOS

PREPARAÇÃO 1: SÍNTESE DOS MONOSSACARÍDEOS 51, 52, 53 E 54



SÍNTESE DO 2,3,4-TRI-O-METIL-6-O-ACETIL-D-GLUCOPIRANOSIL**TRICLOROACETIMIDATO 51****ETAPA 1.A: SÍNTESE DO 2, 3, 4 TRI-O-METIL-1,6-DI-O-ANIDRO,B-D-GLUCOPIRANONSE 39**

A O-alquilação do 1,6-anidro- β -D-glucopirranose (4 g, 25 mmol) foi realizada conforme descrito no Método E, que forneceu o composto bruto 39 (6 g) que foi utilizado na próxima etapa sem qualquer purificação adicional.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 5,49 (s, 1H, H-1), 4,64 (d, 1H, $J_{5,6}$ = 5,8 Hz, H – 5); 3,93 (d, 1H, $J_{6a,6b}$ = 7,2 Hz, H-6); 3,74 (dd, 1H, $J_{6a,6b}$ = 7,2 Hz, $J_{5,6}$ = 5,8 Hz, H-6); 3,49, 3,48 e 3,46 (3s, 9H, OMe); 3,34 (s1, 1H, H-3); 3,15 (s1, 1H, H-2); 3,11 (s1, 1H, H-4).

ETAPA 1.B: SÍNTESE DO 2,3,4-TRI-O-METIL-1,6-DI-O-ACETIL-A,B-D-**GLUCOPIRANONSE 43**

A acetólise do 1,6-anidro-2,3,4-tri-O-metil- β -D-glucopirranose 39 (5 g, 24,7 mmol) foi realizada conforme descrito no Método F, que forneceu o composto bruto 43 (5,82 g, rendimento quantitativo, α/β : 83/17) que foi utilizado na próxima etapa sem qualquer purificação adicional.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 6,30 (s, 0,83 H, H-1 α), 5,49 (d, 0,17 H, $J_{1,2}$ = 8,6 Hz, H-1 β); 3,66, 3,55 e 3,48 (3s, 9 H, OMe); 2,16 e 2,10 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-Ac}$).

ETAPA 1.C: SÍNTESE DO 2,3,4-TRI-O-METIL-6-O-ACETIL-A,B-D-GLUCOPIRANOSE 47

A hidrólise seletiva do 1,6-di-O-acetil-2,3,4-tri-O-metil- β -D-glucopirranose 43 (1,6 g, 5,26 mmol) foi realizada conforme descrito no Método G, que forneceu o composto bruto 47 (1,01 g, 74 %, α/β : 63/37) que foi utilizado na próxima etapa sem qualquer purificação adicional. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 5,34 (s1, 0,63H, H-1 α), 4,61 (d, 0,37H, J = 7,5 Hz, H-1 β), 4,41 a 4,13 (m, 2H, H-6); 3,65, 3,54, 3,53 (s, 9H, OMe); 2,11 e 2,12 (s, 3H, OAc).

ETAPA 1D: SÍNTESE DO 2,3,4-TRI-O-METIL-6-O-ACETIL-A,B-D-GLUCOPIRANOSIL**TRICLOROACETIMIDATO 51**

A formação do tricloroacetimidato do 6-O-acetil-2,3,4-tri-O-metil- α,β -D-glucopiranosose 47 (0,719 g, 2,3 mmol) foi realizada conforme descrito no Método H, que forneceu, após a purificação, o composto 51 (α/β : 19/81, 0,935 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 8,60 (s, 1H, NH), 6,48 (d, 1H, J = 3,5 Hz, H-1 α , 19%), 5,66 (dd, 1H, J = 2,2, 5,5 Hz, H-1 β , 81%), 3,70 (s, 3H, OMe), 3,60 (s, 3H, OMe), 3,50 (s, 3H, OMe), 2,10 (s, 3H, OAc).

Os monossacarídeos 52, 53, e 54 foram preparados pelos seguintes procedimentos que foram detalhados acima para a síntese do 2,3,4-tri-O-metil, 6-O-acetil-D-glucopiranosil tricloroacetimidato 51.

SÍNTESE DO 2,3,4-TRI-O-BUTIL-6-O-ACETIL-A,B-D-GLUCOPIRANOSIL

TRICLOROACETIMIDATO 52

A formação do tricloroacetimidato do 6-O-acetil-2,3,4-tri-O-butil- α,β -D-glucopiranosose 48 (1,15 g, 2,9 mmol) foi realizado conforme descrito no Método H, que forneceu, após a purificação, o composto 52 (1,36 g, 87%, α/β : 2/1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 8,62 (s, 0,1H, NH β), 8,56 (s, 0,19H, NH α), 6,45 (d, 1H, J = 3,5 Hz, H-1 α , 19%), 5,64 (dd, 1H, J = 2,0 Hz, 8,0 Hz, H-1 β , 81%), 2,07 (s, 3H, OAc).

SÍNTESE DO 2,3,4-TRI-O-HEXIL-6-O-ACETIL-A,B-D-GLUCOPIRANOSIL

TRICLOROACETIMIDATO 53

A formação de tricloroacetimidato do 6-O-acetil-2,3,4-tri-O-hexil- α,β -D-glucopiranosose 49 (1,15 g, 2,34 mmol) foi realizada conforme descrito no Método H, que forneceu, após a purificação, o composto 53 (α/β : 24/76, 1,34 g, 92%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 8,65 (s, 0,24 H, NH α), 8,57 (s, 0,76 H, NH β), 6,47 (d, 0,24 H, $J_{1,2}$ = 3,6 Hz, H-1 α), 5,67 (dd, 0,76 H, $J_{1,2}$ = 5,9 Hz e $J_{1,3}$ = 2,1 Hz H-1 β); 4,37 – 4,2 (m, 2H); 4,2 – 4,1 (m, 1,5 H); 2,08 e 2,07 (s, 3H, CH_3 -OAc); 1,68 – 1,45 (m, 6H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 1,43 – 1,21 (m, 18H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 0,97 – 0,84 (m, 9H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

SÍNTESE DO 2,3,4-TRI-O-BENZIL-6-O-ACETIL-A,B-D-GLUCOPIRANOSIL

TRICLOROACETIMIDATO 54

A formação do tricloroacetimidato do 2,3,4-tri-O-benzil-6-O-acetil- α,β -D-glucopirranose 50 (0,71 g, 1,44 mmol) foi realizado conforme descrito no Método H e forneceu após a purificação do composto 54 (214 mg isômero α , 646 mg do isômero β , $\alpha/\beta = 3/7$, 94%).

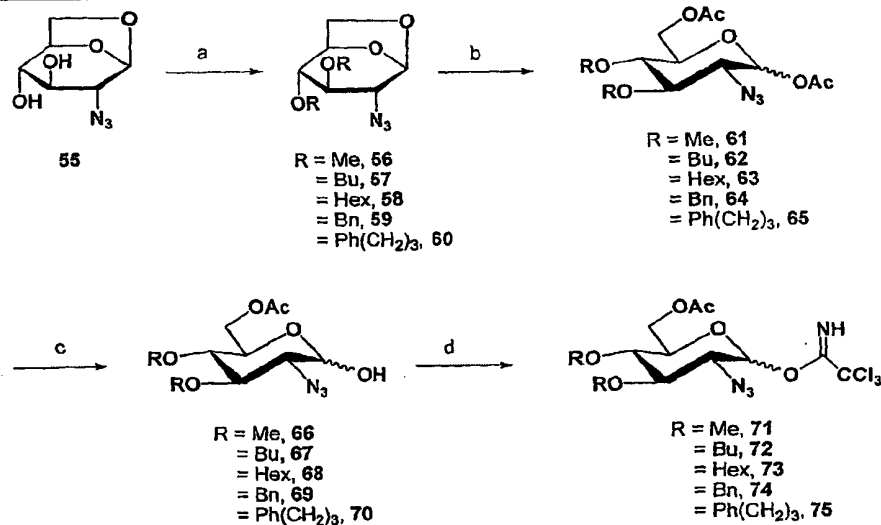
ISÔMERO A

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), $\delta = 8,63$ (s, 1H, N-H); 7,4 - 7,27 (m, 15 H, arom.); 6,49 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,4$ Hz, H-1 α), 5,01 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz, CH-Ph); 4,91 e 4,86 (q_{AB} , 2H, $J = 10,9$ Hz, CH-Ph); 4,77 e 4,71 (q_{AB} , 2H, $J = 11,75$ Hz, CH-Ph); 4,61 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz, CH-Ph); 4,24 (m, 2H, H-6); 4,14 - 4,03 (m, 2H, H-4 e H-5); 3,77 (dd, 1H, $J_{1,2} = 3,4$ Hz e $J_{2,3} = 9,6$ Hz); 3,62 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{2,3} = 9,6$ Hz); 2,04 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-OAc}$).

ISÔMERO B

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), $\delta = 8,7$ (s, 1H, N-H); 7,4-7,25 (m, 15H, arom.); 5,84 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,62$ Hz, H-1 β), 4,97 (d, 1H, $J = 10,9$ Hz, CH-Ph); 4,95 (d, 1H, $J = 10,9$ Hz, CH-Ph); 4,87 e 4,78 (q_{AB} , 2H, $J = 10,9$ Hz, CH-Ph); 4,83 (d, 1H, $J = 10,9$ Hz, CH-Ph); 4,61 (d, 1H, $J = 10,9$ Hz, CH-Ph); 3,38 - 4,24 (m, 2H, H-6); 3,85 - 3,63 (m, 4H, H-2, H-3, H-4 e H-5); 2,03 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-OAc}$).

PREPARAÇÃO 2: SÍNTESE DOS MONOSSACARÍDEOS 75, 76, 77, 78 E 79



SÍNTESE DO 1,6-O-ACETIL-2-AZIDO-2-DESOXI-3,4-DI-O-METIL-A,B-D-**GLUCOPIRANOSE TRICLOROACETIMIDATO 71****ETAPA 2.A: SÍNTESE DO 1,6-ANIDRO-2-AZIDO-2-DESOXI-3,4-DI-O-METIL-B-D-****GLUCOPIRANOSE 56**

5 A O-alkilação do 1,6-anidro-2-azido-2-desóxi- β -D-glucopiranoose 55 (3 g, 16,03 mmol) foi realizada conforme descrito no Método E, que forneceu o composto bruto 56 (4 g) que foi utilizado diretamente na seguinte etapa sem qualquer purificação adicional.

ETAPA 2.B: SÍNTESE DO 1,6-DI-O-ACETIL-2-AZIDO-2-DESOXI-3,4-DI-O-METIL-A,B-D-**GLUCOPIRANOSE 61**

10 A acetólise do 1,6-anidro-2-azido-2-desóxi-3,4-di-O-metil- β -D-glucopiranoose 56 (3,45 g, 16,03 mmol) foi realizada conforme descrito no Método F, que forneceu o composto bruto 61 (α/β = 89/11, 4,3 g) que foi utilizado na seguinte etapa sem qualquer purificação adicional.

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 6,17 (d, 0,89H, $J_{1,2}$ = 3,5 Hz, H-1 α), 5,43 (d, 0,11 H, $J_{1,2}$ = 8,7 Hz, H-1 β), 4,29 - 4,25 (m, 2H, H-6); 3,81 (m, 1H, H-5); 3,72 (s, 3H, OMe), 3,57 (s, 3H, OMe), 3,46 (m, 1H, H-2); 3,24 (m, 1H, H-3); 2,17 (s, 3H, OAc), 2,11 (s, 3H, OAc).

ETAPA 2.C: SÍNTESE DO 6-O-ACETIL-2-AZIDO-2-DESOXI-3,4-DI-O-METIL-A,B-D-**GLUCOPIRANOSE 66**

20 A hidrólise do acetato anomérico seletiva do 1,6-di-O-acetil-2-azido-2-desoxi-3,4-di-O-metil- α,β -D-glucopiranoose 61 (5,09 g, 16,03 mmol) foi realizado conforme descrito no Método G, que forneceu o composto bruto 66 (5,65 g) que foi utilizado diretamente na seguinte etapa sem qualquer purificação adicional.

ETAPA 2.D: SÍNTESE DO 6-O-ACETIL-2-AZIDO-2-DESOXI-3,4-DI-O-METIL-A,B-D-**GLUCOPIRANOSE TRICLOROACETIMIDATO 71**

A formação do Tricloroacetimidato do 6-O-acetil-2-azido-2-desoxi-

3,4-di-O-metil- α,β -D-glucopiranoose 66 (4,41 g, 16,03 mmol) foi realizada conforme descrito no Método H, que forneceu, após a purificação, o composto 71 (α/β : 32/68, 5,47 g, 81% durante 4 etapas).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 8,79 (s, 1H, NH), 6,34 (d, 0,32H, $J_{1,2}$ = 3,5 Hz, H-1 α), 5,58 (d, 0,68H, $J_{1,2}$ = 8,7 Hz, H-1 β), 4,39–4,22 (m, 2H, H-6); 3,70 (s, 3H, OMe), 3,56 (s, 3H, OMe), 3,33 – 3,16 (m, 1H, H-2); 2,10 (s, 3H, OAc).

Os monossacarídeos 72, 73, 74 e 75 foram preparados seguindo os mesmos procedimentos que foram utilizados para a síntese do 6-O-acetil-2-azido-2-desoxi-3,4-di-O-metil- α,β -D-glucopiranoose tricloroacetimidato 71.

SÍNTESE DO 6-O-ACETIL-2-AZIDO-2-DESÓXI-3,4-DI-O-BUTIL-A,B-D-GLUCOPIRANOSE TRICLOROACETIMIDATO 72

A formação do tricloroacetimidato do 6-O-acetil-2-azido-2-desoxi-3,4-di-O-butil- α,β -D-glucopiranoose 67 (1,8 g, 5,01 mmol) foi realizado conforme descrito no Método H, que forneceu, após purificação, composto 72 (α/β : 43/57, 2,52 g, 84% durante 4 etapas).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 8,71 (s, 1H, NH), 6,35 (d, 0,43H, $J_{1,2}$ = 3,4 Hz, H-1 α), 5,54 (d, 0,57 H, $J_{1,2}$ = 8,4 Hz, H-1 β), 2,08 (s, 3H, OAc).

SÍNTESE DO 6-O-ACETIL-2-AZIDO-2-DESÓXI-3,4-DI-O-HEXIL-A,B-D-GLUCOPIRANOSE TRICLOROACETIMIDATO 73

A formação do tricloroacetimidato do 6-O-acetil-2-azido-2-desoxi-3,4-di-O-hexil- α,β -D-glucopiranoose 68 (2,34 g, 5,63 mmol) foi realizada conforme descrito no Método H, que forneceu, após purificação, composto 73 (α/β : 37/63, 2,29 g, 73% durante 4 etapas).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 8,70 (s, 1H, NH), 6,34 (d, 0,37H, $J_{1,2}$ = 3,4 Hz, H-1 α), 5,56 (d, 0,63H, $J_{1,2}$ = 8,5 Hz, H-1 β), 2,08 (s, 3H, OAc).

SÍNTESE DO 6-O-ACETIL-2-AZIDO-2-DESÓXI-3,4-DI-O-BENZIL-A,B-D-GLUCOPIRANOSE TRICLOROACETIMIDATO 74

A formação do tricloroacetimidato do 6-O-acetil-2-azido-2-desoxi-

3,4-di-O-benzil- α,β -D-glucopiranosose 69 (1,16 g, 2,72 mmol) foi realizada conforme descrito no Método H, que forneceu, após purificação, composto 74 (α/β : 7/3, 1,31 g, 84% durante 4 etapas).

ISÔMERO A

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 8,77 (s, 1H, NH), 6,43 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 3,6 Hz, H-1 α), 2,04 (s, 3H, OAc).

ISÔMERO B

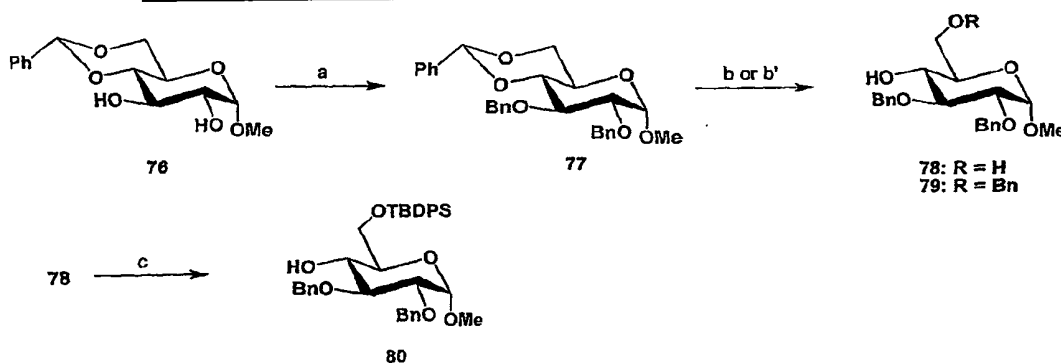
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 8,75 (s, 1H, NH), 5,64 (d, 0,63H, $J_{1,2}$ = 8,0 Hz, H-1 β), 2,04 (s, 3H, OAc).

SÍNTESE DO 6-O-ACETIL-2-AZIDO-2-DESOXI-3,4-DI-O-(3-FENILPROPILO)-A,B-D-GLUCOPIRANOSE TRICLOROACETIMIDATO 75

Formação do tricloroacetimidato do 6-O-acetil-2-azido-2-desoxi-3,4-di-O-(3-fenilpropil)- α,β -D-glucopiranosose 70 (1,18 g, 2,45 mmol) foi realizada conforme descrito no Método H, que forneceu, após a purificação, o composto 75 (α/β : 27/73, 1,02 g, 66% durante 4 etapas).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 8,74 (s, 1H, NH), 6,38 (d, 0,27H, J = 3,4 Hz, H-1 α , 0,27), 5,59 (d, 0,73H, J = 8,5 Hz, H-1 β , 0,73), 2,07 (s, 3H, OAc).

PREPARAÇÃO 3: SÍNTESE DO MONOSSACARÍDEO 79 E 80



ETAPA 3.A: SÍNTESE DO 4,6-BENZILIDENO-2,3-DI-O-BENZIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 77

Em um frasco de fundo redondo de 1 L, sob uma atmosfera de Ar,

a 0°C, o composto 76 (50 g, 172 mmol) em DMF seco (100 mL) foi adicionado ao NaH (60% em óleo) (20,64 g, 516 mmol, 3 eq.) em suspensão em DMF seco (400 mL). Após a agitação por 1 hora a 0°C, o DMF (200 mL) foi adicionado (precipitação da mistura). A temperatura foi mantida a 0°C e o brometo de benzila (62 mL, 516 mmol, 3 eq.) foi adicionado em gotas. A mistura foi agitada durante a noite, em cujo tempo a temperatura foi elevada lentamente à temperatura ambiente. O NaH residual foi retirado cuidadosamente a 0°C com *i*-PrOH. A mistura foi dividida entre o Et₂O (800 mL) e a água (800 mL). A camada aquosa foi extraída 2 vezes com Et₂O (800 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas em MgSO₄, filtradas e concentradas para fornecer o composto 77 como cristais amarelos. A recristalização em etanol forneceu o composto 77 como cristais brancos (58 g, 73%).

ETAPA 3.B: SÍNTESE DO 2,3,6-TRI-O-BENZIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 79

Em um frasco de fundo redondo de 2 L de três bocas, o composto 77 (55 g, 119 mmol) e as peneiras moleculares 4 Å (55 g) em CH₂Cl₂ seco (1,2 L) foram agitadas à temperatura ambiente por 1 hora. A temperatura foi diminuída a 0° C e foi adicionado Et₃SiH (210 mL, 1,3 mol, 10,9 eq.), seguido pelo ácido trifluoroacético (TFA) (10 mL, 130 mmol, 1,1 eq.). A mistura resultante foi então agitada e sua temperatura foi deixada para aumentar à temperatura ambiente. A temperatura foi novamente diminuída a 0°C e foi adicionado o TFA (10 mL, 130 mmol, 1,1 eq.). A mistura resultante foi agitada e a temperatura foi novamente deixada aumentar à temperatura ambiente. Este processo (adição de TFA) foi repetido três vezes mais até a conversão ótima do material de partida 77 ser obtida. Após a filtração em Celite®, a mistura de reação foi diluída com CH₂Cl₂ e lavada sucessivamente com água e uma solução de NaHCO₃ aquosa saturada. A camada orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada e

concentrada. A coluna de cromatografia (acetato de etila/ heptano: 1/5 a 1/4) forneceu o composto 79 (43,1 g, 79%).

ETAPA 3.B': SÍNTESE DO 2,3'-DI-O-BENZIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 78

Em um frasco de fundo redondo de 1 L, o composto 77 (15,6 g, 33,71 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (45 mL). A água (64 mL) e o ácido acético (97 mL) foram adicionados sucessivamente e a mistura foi aquecida durante a noite a 80° C. O solvente foi removido por três co-evaporações com tolueno e o composto bruto foi filtrado através de um bloco de sílica (CH₂Cl₂/ MeOH: 90/10) par fornecer o composto 78 (12,2 g, 97%).

ETAPA 3.C: SÍNTESE DO 2,3-DI-O-BENZIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-

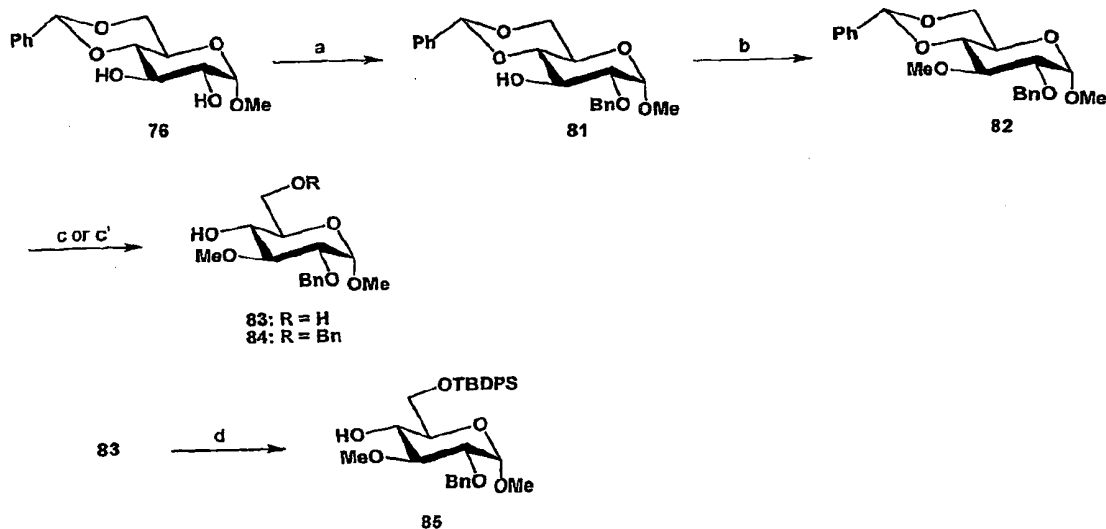
GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 80

Em um frasco de fundo redondo, o composto 78 (12,2 g, 32,6 mmol) foi dissolvido em diclorometano seco. A trietilamina (5,5 mL, 1,2 eq.), dimetilaminopiridina (398,1 mg, 0,1 eq.) e terc-butildifenilclorosilano (11,9 mL, 1,4 eq.) foram adicionados sucessivamente e a mistura resultante foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. As condições de *workup* bem conhecidas que foram aplicadas seguido pela purificação em sílica gel (heptano/ acetato de etila: 90/10 para 80/20) forneceram o composto 80 (18,13 g, 91%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm), δ = 7,75 – 7,24 (m, 20H, arom.); 5,12 (d, 1H, J = 11,3 Hz, CH-Ph); 4,81 e 4,78 (q_{AB}, 2H, J = 10 Hz, CH₂-Ph); 4,70 (d, 1H, J = 11,3 Hz, CH-Ph); 4,65 (d, 1H, J_{1,2} = 3,4 Hz, H-1), 3,95 – 3,79 (m, 3H, H-6 e H-5); 3,71 – 3,57 (m, 2H, H-3 e H-4); 3,52 (dd, 1H, J_{2,3} = 9,6 Hz e J_{1,2} = 3,5 Hz, H-2); 3,39 (s, 3H, OMe); 1,07 (s, 9H, CH₃-tBu).

[α]_D = +33,8 (c = 0,5, CH₂Cl₂)

PREPARAÇÃO 4: SÍNTESE DOS MONOSSACARÍDEOS 84 E 85



ETAPA 4.A: SÍNTESE DO 4,6-BENZILIDENO-2-O-BENZIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 81

Em um frasco de fundo redondo de 1 L, o composto 76 (35 g, 124 mmol) foi dissolvido em dimetilformamida seca (350 mL) e resfriado a 0°C. O hidreto de sódio (60% em óleo, 5,95 g, 147 mmol, 1,2 eq.) foi adicionado em porção e a suspensão foi agitada 1 h a 0°C. Então, o brometo de benzila (17,7 mL, 149 mmol, 1,2 eq.) foi adicionado lentamente. Após a agitação por 2 horas à temperatura ambiente, o NaH residual foi retirado pela adição de metanol (20 mL). A mistura foi diluída em diclorometano (1,5 mL) e lavada sucessivamente com água (700 mL), uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (700 mL) e água (700 mL). A camada orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. A purificação do composto bruto por cromatografia em sílica (heptano/ acetato de etila: 85/15 para 50/50) forneceu o composto 81 (28,6 g, 62%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm), δ = 7,55 – 7,29 (m, 10H, arom.); 5,53 (s, 1H, CH-Ph); 4,80 e 4,72 (q_{AB}, 2H, J = 11,9 Hz, CH₂-Ph); 4,63 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 3,4 Hz, H-1), 4,26 (dd, 1H, $J_{6a,6b}$ = 9,4 Hz e $J_{5,6a}$ = 5,2 Hz, H-6a); 4,17 (dd, 1H, $J_{6a,6b}$ = 9,4 Hz e $J_{5,6b}$ = 2,0 Hz, H-6b); 3,83 (m, 1H, H-5); 3,72 (t, 1H, $J_{3,4}$ = $J_{4,5}$ = 9,7 Hz, H-4); 3,51 (t, 1H, $J_{3,4}$ = $J_{2,3}$ = 9,7 Hz, H-3); 3,49 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 9,7

Hz e $J_{1,2} = 3,3$ Hz, H-2); 3,39 (s, 3H, OMe).

ETAPA 4.B: SÍNTESE DO 4,6-BENZILIDENO-2-O-BENZIL-3-O-METIL-A-D-

GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 82

Em um frasco de fundo redondo de 500 mL, sob uma atmosfera
 5 de Ar, o composto 81 (28,6, 76,8 mmol) foi dissolvido em DMF seco (180 mL).
 A solução foi resfriada a 0°C e então NaH (60% em óleo, 3,84 g, 96 mmol, 1,25
 eq.) foi adicionado lentamente. O brometo de metila (12,77 mL, 115,2 mmol,
 1,5 eq.) foi adicionado em gotas e a mistura resultante foi agitada durante a
 noite e a temperatura de reação foi deixada aumentar à temperatura ambiente.
 10 O NaH residual foi então retirado cuidadosamente a 0°C com metanol (30 mL)
 seguido pela adição de uma solução aquosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 mL)
 para retirar o I_2 residual. A mistura foi diluída com acetato de etila (800 mL) e a
 camada orgânica foi lavada sucessivamente com uma solução aquosa
 saturada de NaCl (3 x 700 mL) e água (1 x 700 mL). A camada orgânica foi
 15 seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada para fornecer o composto bruto 82
 (31,0 g) que foi realizado na próxima etapa sintética sem qualquer purificação
 adicional.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), $\delta = 7,57 - 7,27$ (m, 10H, arom.);
 5,54 (s, 1H, CH-Ph); 4,89 e 4,70 (q_{AB} , 2H, $J = 12,1$ Hz, CH_2 -Ph); 4,60 (d, 1H,
 20 $J_{1,2} = 3,7$ Hz, H-1), 4,27 (dd, 1H, $J_{6a,6b} = 9,9$ Hz e $J_{5,6a} = 4,6$ Hz, H-6a); 3,88 –
 3,70 (m, 3H, H-4, H-5, H-6b); 3,52 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{2,3} = 9,3$ Hz, H-3); 3,49 (dd, 1H,
 $J_{2,3} = 9,7$ Hz e $J_{1,2} = 3,7$ Hz, H-2); 3,41 (s, 3H, OMe).

$[\alpha]_D = +47,6$ ($c = 0,5$, CH_2Cl_2)

ETAPA 4.C: SÍNTESE DO 2-O-BENZIL-3-O-METIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA

25

83

Este composto foi produzido utilizando o mesmo procedimento
 utilizado na preparação do monossacarídeo 78 conforme descrito acima. O
 composto 83 foi utilizado diretamente na próxima etapa sem qualquer

purificação adicional.

ETAPA 4.C': SÍNTESE DO 2,6-DI-O-BENZIL-3-O-METIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE

METILA 84

Este composto foi produzido utilizando o mesmo procedimento
5 utilizado na preparação do monossacarídeo 79 descrito acima.

ETAPA 4.D: SÍNTESE DO 2-O-BENZIL-3-O-METIL-6-O-TERC-BUTILDIMETILSILIL-A-D-

GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 85

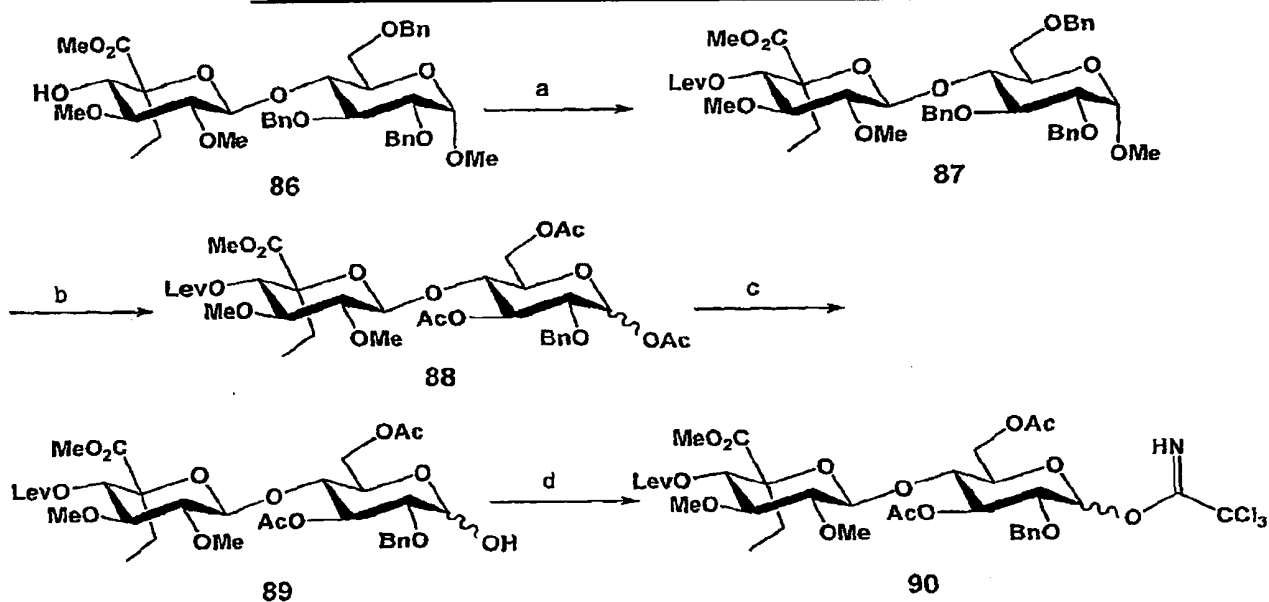
Este composto foi produzido utilizando o mesmo procedimento
utilizado na preparação do monossacarídeo 80 descrito acima.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm), δ = 7,74 – 7,26 (m, 15H, arom.);
4,79 e 4,67 (q_{AB}, 2H, J = 12,2 Hz, CH₂-Ph); 4,60 (d, 1H, J_{1,2} = 3,4 Hz, H-1), 3,87
(m, 2H, H-6); 3,71 (s, 3H, OMe); 3,67 (m, 1H, H-5); 3,56 (m, 2H, H-3 e H-4);
3,42 (m, 1H, H-2); 3,36 (s, 3H, OMe); 1,07 (s, 9H, CH₃-tBu).

$[\alpha]_D = +47$ (c = 0,5, CH₂Cl₂)

PREPARAÇÃO DOS DISSACARÍDEOS

PREPARAÇÃO 5: SÍNTESE DO DISSACARÍDEO 90



ETAPA 5.A: SÍNTESE DO O-(METIL-4-O-LEVULINIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2,3,6-TRI-O-BENZIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO

DE METILA 87

A síntese do composto 86 é descrita em Das, S. K. et al., *Chem. Eur. J.*, 2001, 7, 4821 – 4833.

O composto 86 (150 mg, 0,21 mmol) foi colocado em um frasco de fundo redondo seco e dissolvido em diclorometano anidro (1,6 mL). O ácido levulínico (49 mg, 2 eq.) seguido por EDAC (81 mg, 2 eq.) foi adicionado na solução, que foi agitada à temperatura ambiente sob nitrogênio. Após 5 minutos, o DMAP (5,2 mg, 0,2 eq.) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A camada orgânica foi diluída com diclorometano (40 mL), lavada com soluções aquosas saturadas de NH₄Cl e NaHCO₃, seca em MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação foi realizada utilizando a cromatografia de coluna em sílica gel (heptano/ AcOEt: 1:1) para fornecer o composto 87 (101 mg, 59%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm), δ = 4,62 (d, 1H, J = 8,0 Hz, H-1), 4,61 (s, 1H, H-1'), 2,75 – 2,62 (m, 4H, CH₂-Lev), 2,18 (s, 3H, CH₃-Lev).

ETAPA 5.B: SÍNTESE DO O-(METIL-4-O-LEVULINIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-1,3,6-TRI-O-ACETIL-2-O-BENZIL-A,B-D-

GLUCOPIRANOSÍDEO DE ACETILA 88

O composto 87 (101 mg, 0,125 mmol) foi colocado em um frasco de fundo redondo seco e suspenso em anidrido acético (8 mL) antes de ser resfriado em um banho de gelo. Após 15 minutos, o H₂SO₄ (100 μ L a 5% em AcOH) foi adicionado. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas e concentrada a 2/3 de seu volume inicial. O EtOAc (50 mL) foi adicionado e a camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca com MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A purificação em cromatografia de coluna de sílica gel (tolueno/ AcOEt: 7:3) forneceu o composto 88 (61 mg, 66%), proporção de α / β = 3:1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm), δ = 6,32 (d, 0,75H, J = 3,5 Hz,

H-1 α), 5,65 (d, 0,25H, J = 7,7 Hz, H-1 β), 5,46 (t, 0,25H, J = 9,7 Hz, H-3 β), 5,28 (t, 0,75H, J = 8,8 Hz, H-3 α), 4,45 (d, 1H, J = 7,7 Hz, H-1'), 2,16, 2,10, 2,09 (3s, 9H, CH₃).

ETAPA 5.C: SÍNTESE DA METIL-O-(METIL-4-O-LEVULINIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-

D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-3,6-DI-O-ACETIL-2-O-BENZIL-A,B-D-

GLUCOPIRANOSÍDEO 89

Em um frasco de fundo redondo seco foi introduzido o composto 88 (350 mg, 0,405 mmol) em uma mistura de THF/ MeOH (7/3, 500 μ L) e resfriada a 0°C. Após a agitação por 15 minutos, a solução foi borbulhada com um fluxo suave de amônia por 35 minutos (TLC mostrou o desaparecimento do material de partida). A mistura de reação foi então purgada com nitrogênio por 20 minutos e concentrada até a secura sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada utilizando a cromatografia de coluna de sílica gel (tolueno/ AcOEt: 5/7) para fornecer o composto 89 (229 mg, 81%).

ETAPA 5.D: SÍNTESE DA METIL-O-(METIL-4-O-LEVULINIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-

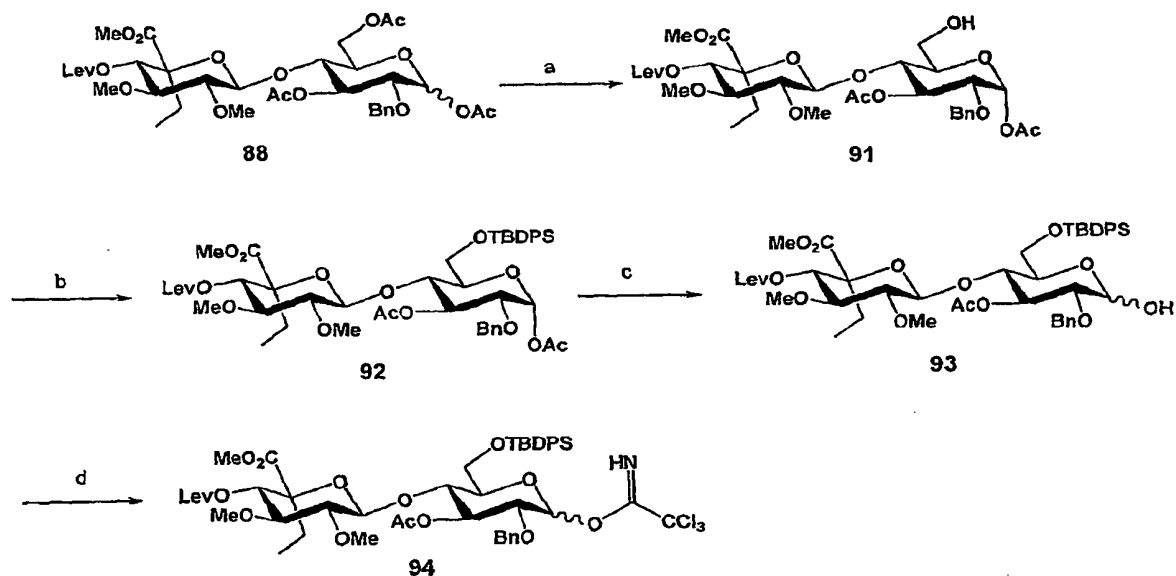
D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2-O-BENZIL-3,6-DI-O-ACETIL-A,B-D-

GLUCOPIRANOSE EM TRICLOROACETIMIDATO 90

Em um frasco de fundo redondo, o composto 89 (229 mg, 0,328 mmol) foi dissolvido em diclorometano (1 mL), seguido pela adição de Cs₂CO₃ (149 mg, 8 eq.) e CCl₃CN (265 μ L, 8 eq.). Após a agitação à temperatura ambiente por 20 minutos, o material de partida foi consumido, mas a solução foi mantida sob agitação por outros 40 minutos até a proporção α/β permanecer estável. A mistura de reação foi diluída em diclorometano, filtrada através de um bloco de Celite[®], lavada e o filtrado foi concentrado a 2/3 do seu volume inicial. A água foi adicionada e a camada aquosa foi extraída com diclorometano, seca com MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto 90 como um sólido amarelo claro ()205 mg, 74%, proporção α/β = 25:75.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 8,55 (s, 0,75H, $\text{NH}\beta$), 8,7 (s, 0,25H, $\text{NH}\alpha$), 6,6 (d, 0,75 H, J = 3,30 Hz, H- 1β), 5,85 (d, 0,25H, J = 7,80 Hz, H- 1α).

PREPARAÇÃO 6: SÍNTESE DO DISSACARÍDEO 94



5 ETAPA 6.A: SÍNTESE DO O-(METIL-4-O-LEVULINIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-1,3-DI-O-ACETIL-2-O-BENZIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 91

Em um frasco de fundo redondo de 250 mL, o composto 88 (5 g, 6,75 mmol) foi dissolvido em uma mistura de THF/ MeOH (1/1) (72 mL) e [terc-BuSnOH(Cl)]₂ (190,7 mg, 0,34 mmol, 0,05 eq.) foi adicionado subsequentemente. Após o aquecimento da mistura durante a noite a 30° C, ela foi concentrada até a secura sob vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em sílica gel (tolueno/ acetato de etila: 5/5) para fornecer o composto 91 e um pó branco amorfo (3,26 g, 69%).

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 7,38 – 7,14 (m, 5H, arom.), 6,29 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 3,4 Hz, H-1), 5,47 (t, 1H, $J_{2,3}$ = $J_{3,4}$ = 9,5 Hz, H-3), 5,14 (d, 1H, $J_{3',4'}$ = 8,5 Hz, H-4'); 4,64 e 4,55 (q_{AB}, 2H, J = 12 Hz, CH_2Ph); 4,61 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 7,4 Hz, H-1'); 4,03 – 3,77 (m, 4H); 3,68 (s, 3H, CO_2Me); 3,60 (dd, 1H, J_1

= 9,5 Hz, $J_2 = 3,5$ Hz); 3,52 e 3,13 (s, 6H, OMe); 3,36 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz); 3,13 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 2,61 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{COCH}_3$); 2,61 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{COCH}_3$); 2,20 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{COCH}_3$); 2,17 e 2,11 (2s, 6H, CH_3Ac); 1,97 (m, 1H, CH-CH_3); 1,11 (m, 1H, CH-CH_3); 0,92 (t, 3H, $J = 7,8$ Hz, CH-CH_3).

5 **ETAPA 6.B: SÍNTESE DO O-(METIL-4-O-LEVULINIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-1→4)-O-1,3-DI-O-ACETIL-2-O-BENZIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 92**

Em um frasco de fundo redondo de 100 mL, o composto 91 (1,96 g, 4,24 mmol) foi dissolvido em diclorometano (15 mL). O *terc*-butildifenilclorosilano (5,5 mL, 21,2 mmol, 5 eq.), trietilamina (3 mL, 21,2 mmol, 5 eq.) e 4-dimetilaminopiridina (258,4 mg, 2,1 mmol, 0,5 eq.) foram adicionados
10 sucessivamente e a mistura de reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A diluição em diclorometano foi seguida pelos procedimentos de *workup* bem conhecidos para fornecer um resíduo bruto (8,9 g). A purificação por cromatografia em sílica (tolueno/ acetato de etila: 8/2 a
15 5/5) forneceu o composto 92 como um sólido amorfo branco (3,53 g, 89%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), $\delta = 7,80 - 7,67$ (m, 4H, arom.); 7,48 – 7,13 (m, 11H, arom.), 6,40 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,6$ Hz, H-1), 5,48 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9,7$ Hz, H-3), 5,12 (d, 1H, $J_{3',4'} = 9,2$ Hz, H-4'); 4,70 e 4,55 (q_{AB} , 2H, $J = 12$ Hz, CH_2Ph); 4,64 (d, 1H, $J_{1',2'} = 8,1$ Hz, H-1'); 4,46 (dd, 1H, $J_1 = 11,5$ Hz e $J_2 = 1,8$ Hz); 4,02 (t, 1H, $J = 10$ Hz); 3,86 (m, 2H); 3,65 (s, 3H, CO_2Me); 3,60 (m, 1H); 3,55 e 3,47 (2s, 6H, OMe); 3,31 (t, 1H, $J = 9,2$ Hz); 3,13 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz); 2,73 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{COCH}_3$); 2,54 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{COCH}_3$); 2,18 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{COCH}_3$); 2,13 e 2,05 (2s, 6H, CH_3Ac); 2,03 (m, 1H, CH-CH_3); 1,65 (m,
20 1H, CH-CH_3); 1,07 (s, 9H, $\text{CH}_3\text{-}t\text{Bu}$); 0,87 (t, 3 H, $J = 7,6$ Hz, CH-CH_3).

ETAPA 6.C: SÍNTESE DO O-(METIL-4-O-LEVULINIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-3-O-ACETIL-2-O-BENZIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A,B-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 93

O composto 93 foi preparado de acordo com o Método geral G. O composto 93 (3,36 g) foi utilizado na próxima etapa sintética sem qualquer purificação adicional.

ESI-MS, modo positivo: 918,35 [M+Na⁺]; 933,38 [M+K⁺].

5 **ETAPA 6.D: SÍNTESE DO O-(METIL-4-O-LEVULINIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATI)-(1→4)-O-3-O-ACETIL-2-O-BENZIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A,B-D-GLUCOPIRANOSE TRICLOROACETIMIDATO DE METILA 94**

O composto 94 foi preparado de acordo com o Método Geral H. A purificação por cromatografia em sílica gel (tolueno/ acetato de etila 8/2 + 1% de trietilamina) forneceu o composto 94 como um pó amorfo branco (α/β : 6/4, 3, 59 g, 92%).

ISÔMERO A

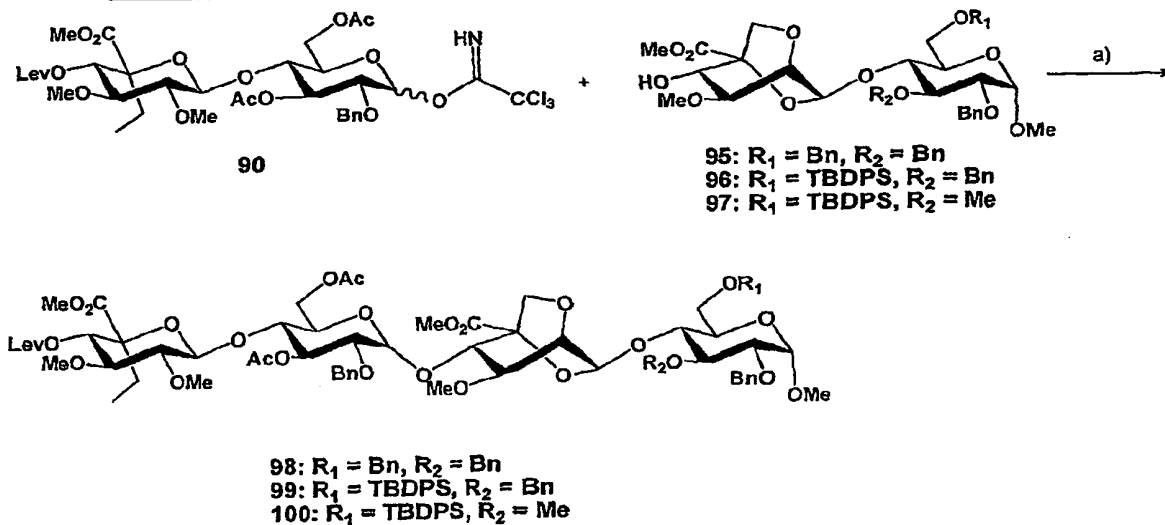
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm), δ = 8,57 (s, 1H, NH); 7,81 – 7,69 (m, 4H, arom.); 7,50 – 7,12 (m, 11H, arom.), 6,59 (d, 1H, J_{1,2} = 3,6 Hz, H-1), 5,62 (t, 1H, J_{2,3} = 9,7 Hz, H-3), 5,13 (d, 1H, J_{3',4'} = 8,9 Hz, H-4'); 4,74 e 4,62 (q_{AB}, 2H, J = 12,5 Hz, CH₂Ph); 4,62 (d, 1H, J_{1',2'} = 8,5 Hz, H-1'); 4,34 (d, 1H, J = 10,7 Hz); 4,09 – 3,89 (m, 3H); 3,71 (dd, 1H, J₁ = 10,4 Hz e J₂ = 3,2 Hz); 3,66 (s, 3H, CO₂Me); 3,55 e 3,44 (2s, 6H, OMe); 3,30 (t, 1H, J = 8,9 Hz); 3,16 (t, 1H, J = 8,6 Hz); 2,73 (m, 2H, CH₂-CH₂COCH₃); 2,55 (m, 2H, CH₂-CH₂COCH₃); 2,19 (s, 3H, CH₂-CH₂COCH₃); 2,19 (s, 3H, CH₃Ac); 2,04 (m, 1H, CH-CH₃); 1,64 (m, 1H, CH-CH₃); 1,08 (s, 9H, CH₃-tBu); 0,87 (t, 3 H, J = 7,8 Hz, CH-CH₃).

ISÔMERO B

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm), δ = 8,71 (s, 1H, NH); 7,81 – 7,69 (m, 4H, arom.); 7,49 – 7,14 (m, 11H, arom.), 5,89 (d, 1H, J_{1,2} = 7,8 Hz, H-1), 5,35 (t, 1H, J_{2,3} = J_{3,4} = 9,5 Hz, H-3), 5,13 (d, 1H, J_{3',4'} = 9 Hz, H-4'); 3,66 (s, 3H, CO₂Me); 3,57 e 3,47 (2s, 6H, OMe); 2,20 (s, 3H, CH₂-CH₂COCH₃); 2,01 (s, 3H, CH₃Ac); 1,07 (s, 9H, CH₃-tBu); 0,87 (t, 3 H, J = 7,8 Hz, CH-CH₃).

PREPARAÇÃO DOS TETRASSACARÍDEOS

PREPARAÇÃO 7: SÍNTESE DOS TETRASSACARÍDEOS 97, 98 E 100



A síntese dos compostos 95, 96 e 97 é descrita em Das, S. K. et al., *Chem. Eur. J.*, 2001, 7, 4821 – 4833.

SÍNTESE DO O-(METIL-4-O-LEVULINIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(3,6-DI-O-ACETIL-2-O-BENZIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2,3,6-TRI-O-BENZIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 98

A ligação do dissacarídeo 90 (246 mg, 1,1 eq.) com dissacarídeo 95 (181 mg, 0,266 mmol) foi realizada conforme descrito no Método I, que forneceu, após a purificação, o composto 98 (202 mg, 56%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), $\delta = 5,13$ (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,93 (s, 1H, H-1 Glc^{III}), 4,54 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, H-1 GlcUA^{IV}), 4,49 (1H, d, $J = 3,4$ Hz, H-1 Glc^I).

SÍNTESE DO O-(METIL-4-O-LEVULINIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(3,6-DI-O-ACETIL-2-O-BENZIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2,3-DI-O-BENZIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-

A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 99

A ligação do dissacarídeo 90 (250 mg, 0,297 mmol, 1 eq.) com o dissacarídeo 96 (368,7 mg, 0,445 mmol, 1,5 eq.) foi realizada conforme descrito no Método I, que forneceu, após a purificação, o composto 99 (354,6 mg, 68%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 7,74 – 7,12 (m, 25H, arom.); 5,38 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9,7$ Hz, H-3 Glc^{III}); 5,23 (s1, 1H, H-1 ManUA^{II}), 5,10 (d, 1H, $J_{1,2} = 8,9$ Hz, H-4 GlcUA^{IV}); 5,04 – 4,88 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$, H-1 Glc^{III}); 4,8 e 4,69 (q_{AB} , 2H, $J = 12$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4,64 – 4,50 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$, H-1 GlcUA^{IV} e H-1 Glc^I); 3,67 (s, 6H, CO_2Me); 3,49, 3,47 e 3,36 (3s, 9H, OMe); 2,76 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COCH}_3$); 2,60 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COCH}_3$); 2,20 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COCH}_3$); 2,11 e 2,09 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-OAc}$); 1,73 (m, 1H, CH-CH_3); 1,03 (s, 9H, $\text{CH}_3\text{-tBu}$); 0,93 (t, 3H, $J = 8,1$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$).

MALDI-MS, m/z : 1554,08 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1547,98 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

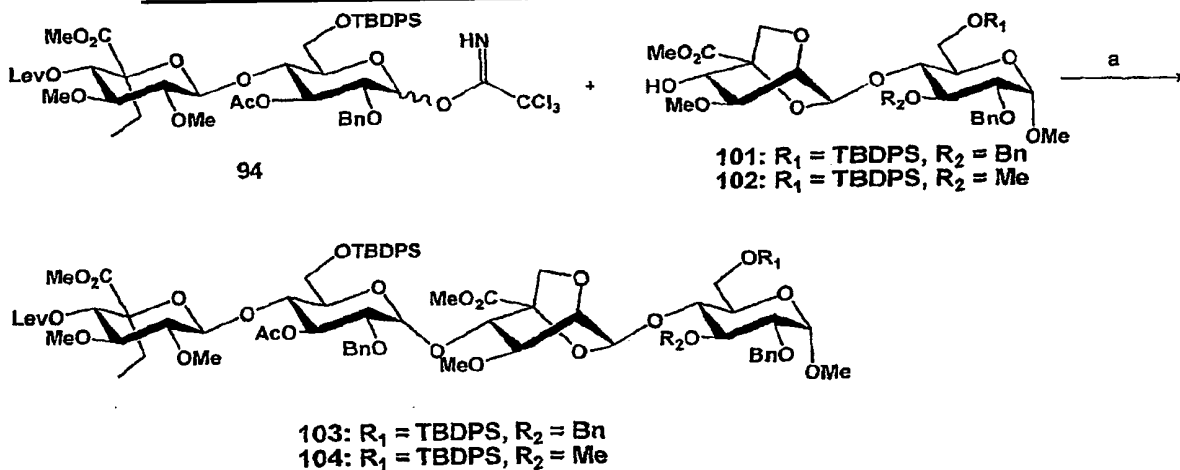
SÍNTESE DO O-(METIL-4-O-LEVULINIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL)-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(3,6-DI-O-ACETIL-2-O-BENZIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2-O-BENZIL-3-O-METIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 100

A ligação do dissacarídeo 90 (2 g, 2,37 mmol, 1 eq.) com o dissacarídeo 97 (2,3 g, 3,08 mmol, 1,3 eq.) foi realizada conforme descrito no Método I, que forneceu, após a purificação, o composto 100 (2,55 g, 75 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 7,73 – 7,11 (m, 20H, arom.); 5,35 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9,6$ Hz, H-3 Glc^{III}); 5,11 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,6$ Hz, H-4 GlcUA^{IV}); 5,10 (s1, 1H, H-1 ManUA^{II}); 5,04 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,4$ Hz, H-1 Glc^{III}); 4,85 e 4,71 (q_{AB} , 2H, $J = 12,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4,68 – 4,51 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$, H-1 GlcUA^{IV} e H-1 Glc^I); 3,81 e 3,70 (2s, 6H, CO_2Me); 3,67, 3,54, 3,35 e 3,10 (5s, 15H, OMe); 2,75 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COCH}_3$); 2,60 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COCH}_3$); 2,20 (s,

3H, CH₂-CH₂-COCH₃); 2,10 (s, 6H, CH₃-OAc); 1,73 (m, 1H, CH-CH₃); 1,03 (s, 9H, CH₃-*t*Bu); 0,93 (t, 3H, J = 8,1 Hz, CH₃-CH).

PREPARAÇÃO 8: SÍNTESE DOS TETRASSACARÍDEOS 103 E 104



SÍNTESE DO O-(METIL-4-O-LEVULINIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-

5 GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(3-O-ACETIL-2-O-BENZIL-6-O-TERC-
BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-
D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2,3-DI-O-BENZIL-6-O-TERC-

BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 103

A ligação do dissacarídeo 94 (0,5 g, 0,48 mmol, 1 eq.) com o
10 dissacarídeo 101 (0,598 g, 0,72 mmol, 1,5 eq.) foi realizada conforme descrito
no Método I, que forneceu, após a purificação, o composto 103 (1,15 g, 70%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm), δ = 7,82 – 7,15 (m, 35H, arom.);
5,42 (t, 1H, J_{2,3} = J_{3,4} = 9,7 Hz, H-3 Glc^{III}); 5,19 (s₁, 1H, H-1 ManUA^{II}), 5,11 (d, 1H,
J_{1,2} = 9,2 Hz, H-4 GlcUA^{IV}); 4,99 e 4,91 (q_{AB}, 2H, J = 10,1 Hz, CH₂-Ph); 4,99 (s₁, 1H,
15 H-1 Glc^{III}); 4,8 e 4,69 (q_{AB}, 2H, J = 12 Hz, CH₂-Ph); 4,66 – 4,50 (m, 4H, CH₂-Ph, H-1
GlcUA^{IV} e H-1 Glc^I); 3,67 (s, 3H, CO₂Me); 3,55 (s, 3H, CO₂Me); 3,47, 3,45, 3,34 e
3,02 (4s, 12H, OMe); 2,73 (m, 2H, CH₂-CH₂-COCH₃); 2,55 (m, 2H, CH₂-CH₂-
COCH₃); 2,18 (s, 3H, CH₂-CH₂-COCH₃); 2,04 (s, 3H, CH₃-OAc); 1,60 (m, 1H, CH-
CH₃); 1,08 e 1,03 (s, 18H, CH₃-*t*Bu); 0,85 (t, 3H, J = 8,1 Hz, CH₃-CH).

SÍNTESE DO O-(METIL-4-O-LEVULINIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-

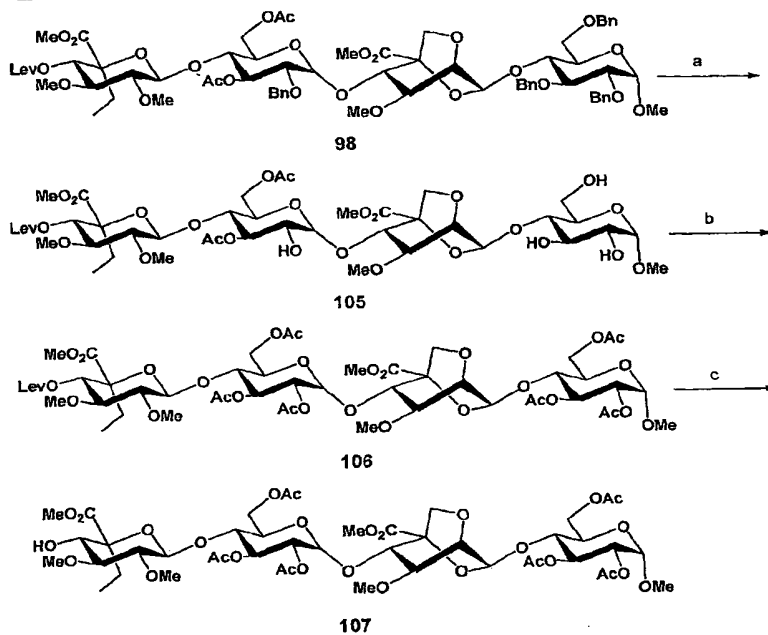
**GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(3-O-ACETIL-2-O-BENZIL-6-O-TERC-
BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-
B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2-O-BENZIL-3-O-METIL-6-O-TERC-
BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DA METILA 104**

5 A ligação do dissacarídeo 94 (1,13 g, 1,09 mmol, 1 eq.) com o dissacarídeo 102 (1,23 g, 1,63 mmol, 1,3 eq.) foi realizada conforme descrito no Método I, que forneceu, após a purificação, o composto 104 (2,55 g, 93%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm), δ = 7,81 – 7,25 (m, 25H, arom.); 5,34 (t, 1H, J_{2,3} = J_{3,4} = 10 Hz, H-3 Glc^{III}); 5,12 (d, 1H, J_{1,2} = 9,8 Hz, H-4 GlcUA^{IV}); 5,06 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 5,03 (d, 1H, J_{1,2} = 3,3 Hz, H-1 Glc^{III}); 4,88 – 4,53 (6H, 2*CH₂-Ph, H-1 GlcUA^{IV} e H-1 Glc^I); 3,66 (2s, 6H, CO₂Me); 3,59, 3,56, 3,50, 3,34 e 3,12 (5s, 15H, OMe); 2,73 (m, 2H, CH₂-CH₂-COCH₃); 2,55 (m, 2H, CH₂-CH₂-COCH₃); 2,19 (s, 3H, CH₂-CH₂-COCH₃); 2,01 (s, 3H, CH₃-OAc); 1,62 (m, 1H, CH-CH₃); 1,08 e 1,01 (s, 18H, CH₃-tBu); 0,85 (t, 3H, J = 7,7 Hz, CH₃-CH).

15

PREPARAÇÃO 9: SÍNTESE DO TETRASSACARÍDEO 107



**ETAPA 9.A: SÍNTESE DO O-(METIL-4-O-LEVULINIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-
GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(3,6-DI-O-ACETIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-**

(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 105

Em um frasco de fundo redondo, o composto 98 (256, 0,147 mmol) foi dissolvido em uma mistura 1/1 de THF anidro e EtOH absoluto (volume total, 26 mL) e Pd(OH)₂ (256 mg, 1 eq. em peso) foi adicionado. Após a agitação por 10 minutos a 0°C, a mistura de reação foi purgada três vezes com hidrogênio e deixada durante a noite na temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura de reação foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto 105 (310 mg) que foi utilizado diretamente na próxima etapa.

ETAPA 9.B: SÍNTESE DO O-(METIL-4-O-LEVULINIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3,6-TRI-O-ACETIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2,3,6-TRI-O-ACETIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA BRUTO 106

O composto 105 (456 mg, 0,456 mmol) foi colocado em um frasco de fundo redondo seco em diclorometano anidro (2,5 mL) seguido pela adição na temperatura ambiente do DMAP (110 mg, 2 eq.), trietilamina (1,4 mL, 22 eq.) e anidrido acético (861 µL, 20 eq.). Após a agitação por 2 horas, a mistura de reação foi diluída com diclorometano (500 mL). A camada orgânica foi lavada sucessivamente com uma solução de H₂SO₄ a 5%, água e uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca com MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto bruto 106 (544 mg), que foi utilizado na próxima etapa sem qualquer purificação adicional.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm), δ = 5,33 (t, 1H, J = 10,1 Hz, H-3 Glc^I), 5,22 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1 Glc^{III}), 4,86 – 4,87 (bs, 2H, H-1 ManUA^{II}, H-1 Glc^I), 4,73 (dd, 1H, J = 3,6, 10,1 Hz, H-2 Glc^{III}), 4,81 (dd, 1H, J = 3,0, 10,1 Hz, H-2 Glc^I), 4,35 (d, 1H, J = 7,8 Hz, H-1 GlcUA^{IV}).

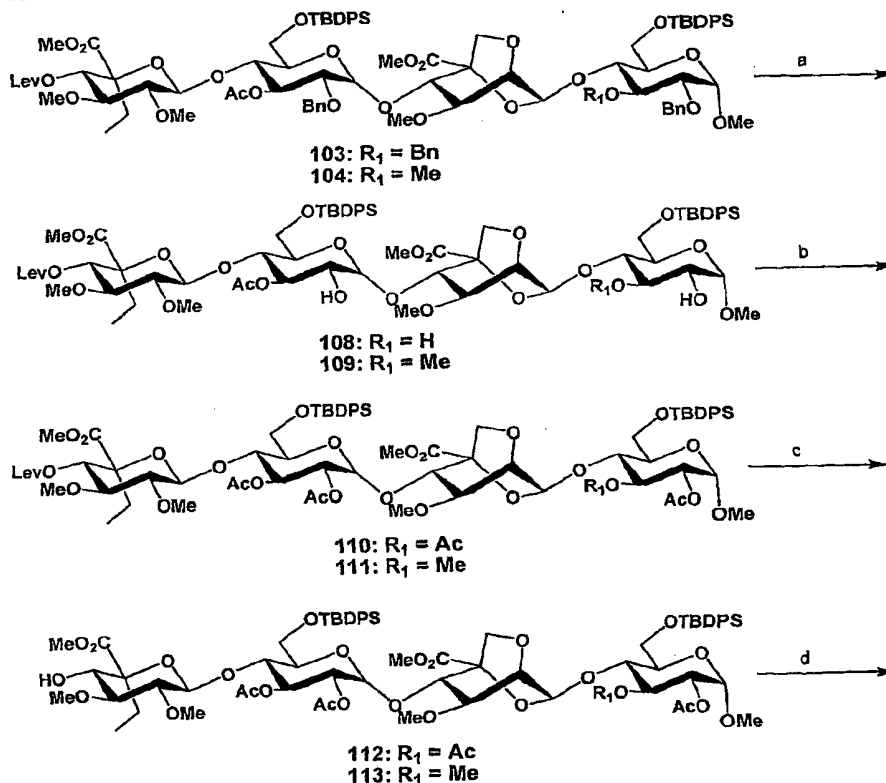
ETAPA 9.C: SÍNTESE DO O-(METIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3,6-TRI-O-ACETIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-

**(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-
2,3,6-TRI-O-ACETIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 107**

Em um frasco de fundo redondo seco, o composto 106 (221 mg, 0,189 mmol) foi dissolvido em uma mistura de ambos o metanol anidro e o diclorometano (2/1, 3,6 mL). O acetato de hidrazina (35 mg, 2 eq.) foi adicionado na mistura de reação na temperatura ambiente. A reação foi agitada por 4 horas e diluída em diclorometano (30 mL). A camada orgânica foi lavada sucessivamente com uma solução de H₂SO₄ e uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca em MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia de coluna em sílica gel (tolueno/ acetona, 7/3) forneceu o composto 107 (122 mg, 55% durante 3 etapas).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm), δ = 5,33 (t, 1H, J = 10,1 Hz, H-3 Glc^I), 5,22 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1 Glc^{III}), 4,86 – 4,87 (bs, 2H, H-1 ManUA^{II}, H-1 Glc^I), 4,81 (dd, 1H, J = 3,0, 10,1 Hz, H-2 Glc^I), 4,73 (dd, 1H, J = 3,6, 10,1 Hz, H-2 Glc^{III}), 4,35 (d, 1H, J = 7,8 Hz, H-1 GlcUA^{IV}), 2,85 (bs, 1H, OH GlcUA^{IV}).

PREPARAÇÃO 10: SÍNTESE DOS TETRASSACARÍDEOS 112 E 113



Os tetrassacarídeos 112 e 113 foram preparados seguindo o mesmo procedimento que foi utilizado para a preparação do tetrassacarídeo 107.

O-(METIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-ACETIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2,3-DI-O-ACETIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 112

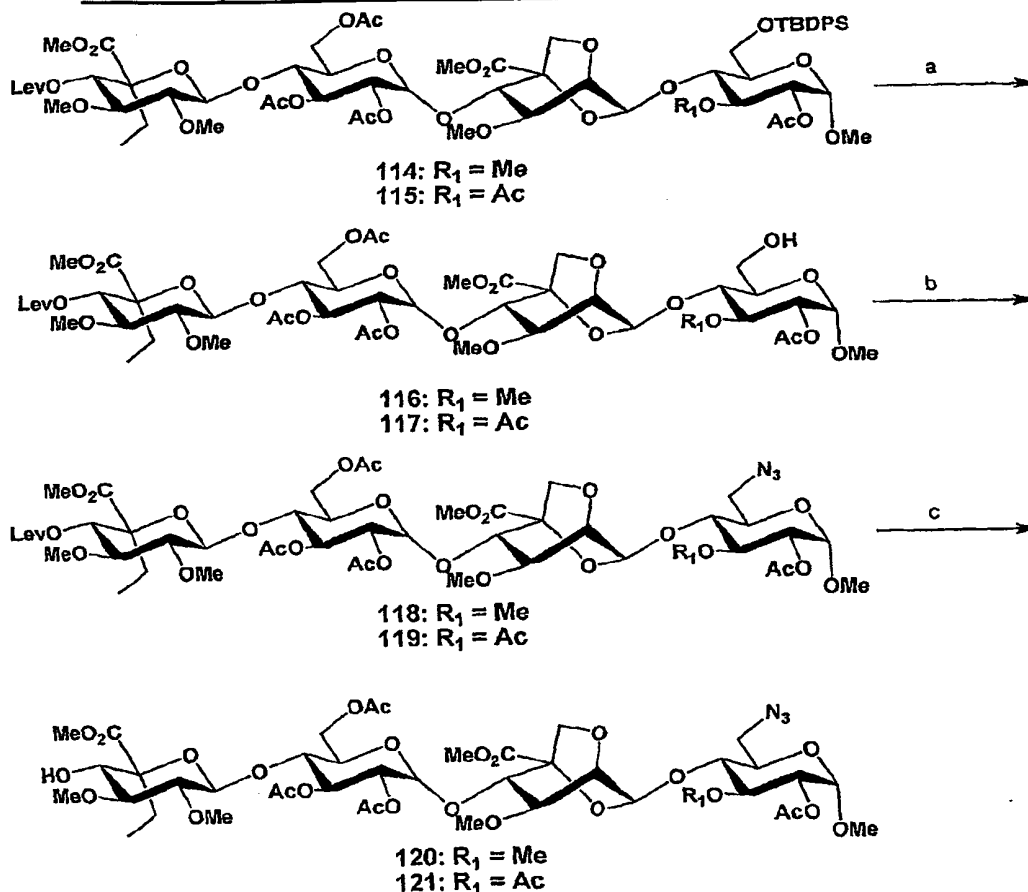
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm), δ = 7,81 – 7,32 (m, 20H, arom.); 5,57 (t, 1H, J_{2,3} = J_{3,4} = 9,0 Hz, H-3 Glc^I); 5,36 (t, 1H, J_{2,3} = J_{3,4} = 9,5 Hz, H-3 Glc^{III}); 5,32 (s₁, 1H, H-1 Glc^{III}); 4,95 (s₁, 1H, H-1 ManUA^{II}); 4,92 (d, 1H, J_{1,2} = 3,8 Hz, H-1 Glc^I); 4,84 (dd, 1H, J_{1,2} = 3,5 Hz e J_{2,3} = 9,0 Hz, H-2 Glc^I); 4,77 (dd, 1H, J_{1,2} = 3,5 Hz e J_{2,3} = 9,5 Hz, H-2 Glc^{III}); 4,60 (d, 1H, J_{1,2} = 7,7 Hz, H-1 GlcUA^{IV}); 3,76 e 3,67 (2s, 6H, CO₂Me); 3,58, 3,47, 3,35 e 3,29 (4s, 12H, OMe); 3,12 (s₁, 1H, OH-GlcUA^{IV}); 2,10, 2,09, 2,04 e 2,03 (s, 12H, CH₃-OAc); 1,62 (m, 1H, CH-CH₃); 1,086 e 1,06 (s, 18H, CH₃-*t*Bu); 0,86 (t, 3H, J = 7,3 Hz, CH₃-CH).

MALDI-MS, *m/z*: 1486,71 [M+Na]⁺, 1501,71 [M+K]⁺

O-(METIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-ACETIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2-O-ACETIL-3-O-METIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 113

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm), δ = 7,81 – 7,13 (m, 20H, arom.); 5,38 (t, 1H, J_{2,3} = J_{3,4} = 9,5 Hz, H-3 Glc^{III}); 5,35 (d, 1H, J_{1,2} = 3,7 Hz, H-1 Glc^{III}); 5,15 (s₁, 1H, H-1 ManUA^{II}); 4,90 (d, 1H, J_{1,2} = 3,6 Hz, H-1 Glc^I); 4,80 (dd, 1H, J_{1,2} = 3,6 Hz e J_{2,3} = 9,5 Hz, H-2 Glc^I); 4,76 (dd, 1H, J_{1,2} = 3,9 Hz e J_{2,3} = 9,5 Hz, H-2 Glc^{III}); 4,60 (1H, H-1 GlcUA^{IV}); 3,76 e 3,67 (2s, 6H, CO₂Me); 3,64, 3,59, 3,48, 3,33 e 3,28 (5s, 15H, OMe); 2,82 (s₁, 1H, OH-GlcUA^{IV}); 2,17, 2,05 e 2,02 (s, 9H, CH₃-OAc); 1,62 (m, 1H, CH-CH₃); 1,08 e 1,06 (s, 18H, CH₃-*t*Bu); 0,86 (t, 3H, J = 7,7 Hz, CH₃-CH).

PREPARAÇÃO 11: SÍNTESE DOS TETRASSACARÍDEOS 120 E 121



Os tetrassacarídeos 114 e 115 foram preparados utilizando o mesmo procedimento que foi utilizado para a preparação do tetrassacarídeo 107.

ETAPA 11.A: SÍNTESE DO O-(METIL-4-O-LEVULINIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3,6-TRI-O-ACETIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2-O-ACETIL-3-O-METIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 116

Em um frasco de fundo redondo de 20 mL, o composto 114 (0,5 g, 0,374 mmol) foi dissolvido em piridina seca (7,5 mL) e a solução foi resfriada a 0°C. Então, o fluoreto de hidrogênio piridina (HF piridina) (330 µL, 50 eq.) foi adicionado em gotas e a agitação foi mantida por 28 horas e a temperatura de reação foi deixada para aumentar à temperatura ambiente. A 0°C, um excesso do complexo de HF.piridina foi retirado pela adição do metoxitrimetilsilano (3,2,

1,2 eq/ eq. HF.piridina) e a solução resultante foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada até a secar sob vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em sílica (acetato de etila/ heptano: 6/1) para fornecer o composto 116 como um pó amorfo branco (334 mg, 81%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 5,39 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9,6$ Hz, H-3 Glc^{III}); 5,29 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,5$ Hz, H-1 Glc^{III}); 5,23 (s1, 1H, H-1 ManUA^{II}); 5,10 (d, 1H, $J_{3,4} = 7,6$ Hz, H-4 GlcUA^{IV}); 4,88 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,5$ Hz, H-1 Glc^I); 4,75 (m, 2H, H-2 Glc^I e H-2 Glc^{III}); 4,40 (d, 1H, $J_{1,2} = 8,6$ Hz, H-1 GlcUA^{IV}); 3,80 e 3,66 (2s, 6H, CO_2Me); 3,61, 3,52, 3,49, 3,43 e 3,37 (5s, 15H, OMe); 2,75 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COCH}_3$); 2,60 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COCH}_3$); 2,19 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COCH}_3$); 2,16, 2,11, 2,09 e 2,07 (4s, 12H, $\text{CH}_3\text{-OAc}$); 1,74 (m, 1H, CH-CH_3); 0,92 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$).

ETAPA 11.B: SÍNTESE DO O-(METIL-4-O-LEVULINIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3,6-TRI-O-ACETIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2-O-ACETIL-3-O-METIL-6-AZIDO-6-DESOXI-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 118

Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, o composto 116 (711 mg, 0,65 mmol) foi dissolvido em piridina seca (8 mL). Então, na temperatura ambiente, o cloreto de mesila (75 μL , 0,95 mmol, 1,5 eq.) foi adicionado em gotas. Após 2 horas, a mistura de reação foi concentrada sob vácuo e o resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano. As condições de *workup* bem conhecidas e o resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano. As condições de *workup* bem conhecidas forneceram um composto mesilado bruto (738 mg) que foi utilizado na próxima etapa sem qualquer purificação adicional.

Em um frasco de fundo redondo de 50 mL, o composto mesilado intermediário (0,65 mmol) foi dissolvido em dimetilformamida (16 mL). A azida de sódio (420 mg, 6,5 mmol, 10 eq.) foi adicionada e a mistura foi aquecida

durante a noite a 55° C. Então, a mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado até a secura sob vácuo. A diluição em diclorometano seguida pela *workup* clássica e a purificação por cromatografia em sílica gel forneceu o composto 118 como um pó amorfo branco (555 mg, 82% durante 2 etapas).

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 5,40 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9,6$ Hz, H-3 Glc^{III}); 5,30 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,5\text{Hz}$, H-1 Glc^{III}); 5,19 (s1, 1H, H-1 ManUA^{II}); 5,11 (d, 1H, $J_{3,4} = 8,9$ Hz, H-4 GlcUA^{IV}); 4,90 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,4$ Hz, H-1 Glc^I); 4,77 (m, 2H, H-2 Glc^I e H-2 Glc^{III}); 4,40 (d, 1H, $J_{1,2} = 8,0$ Hz, H-1 GlcUA^{IV}); 3,79 e 3,66 (2s, 6H, CO_2Me); 3,63, 3,52, 3,49, 3,44 e 3,41 (5s, 15H, OMe); 2,75 (m, 10 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COCH}_3$); 2,59 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COCH}_3$); 2,19 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COCH}_3$); 2,17, 2,11, 2,10 e 2,08 (s, 12H, $\text{CH}_3\text{-OAc}$); 1,74 (m, 1H, CH-CH_3); 0,93 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$).

ETAPA 11.C: SÍNTESE DO O-(METIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-

GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3,6-TRI-O-ACETIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-

15 (1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-
2-O-ACETIL-3-O-METIL-6-AZIDO-6-DESOXI-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 120

Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, na temperatura ambiente, o composto 118 (0,595 mg, 0,53 mmol) foi dissolvido em uma mistura de diclorometano/ metanol (1/2) (5,3 mL) e foi adicionado acetato de hidrazina 20 (100 mg, 1 mmol, 2 eq.). A mistura resultante foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente. As condições de *workup* bem conhecidas seguido pela purificação em sílica gel (diclorometano/ acetato de etila 6/4 + 1% de etanol) forneceram um composto 120 como um sólido amorfo branco (363 mg, 67%).

25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 5,39 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9,7$ Hz, H-3 Glc^{III}); 5,30 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,9\text{Hz}$, H-1 Glc^{III}); 5,18 (s1, 1H, H-1 ManUA^{II}); 4,90 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,9$ Hz, H-1 Glc^I); 4,78 (m, 2H, H-2 Glc^I e H-2 Glc^{III}); 4,40 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,8$ Hz, H-1 GlcUA^{IV}); 3,79 e 3,78 (2s, 6H, CO_2Me); 3,62, 3,61, 3,53, 3,44 e 3,41 (5s, 15H, OMe); 2,15, 2,11 e 2,08 (4s, 12H, $\text{CH}_3\text{-OAc}$); 1,73 (m, 1H,

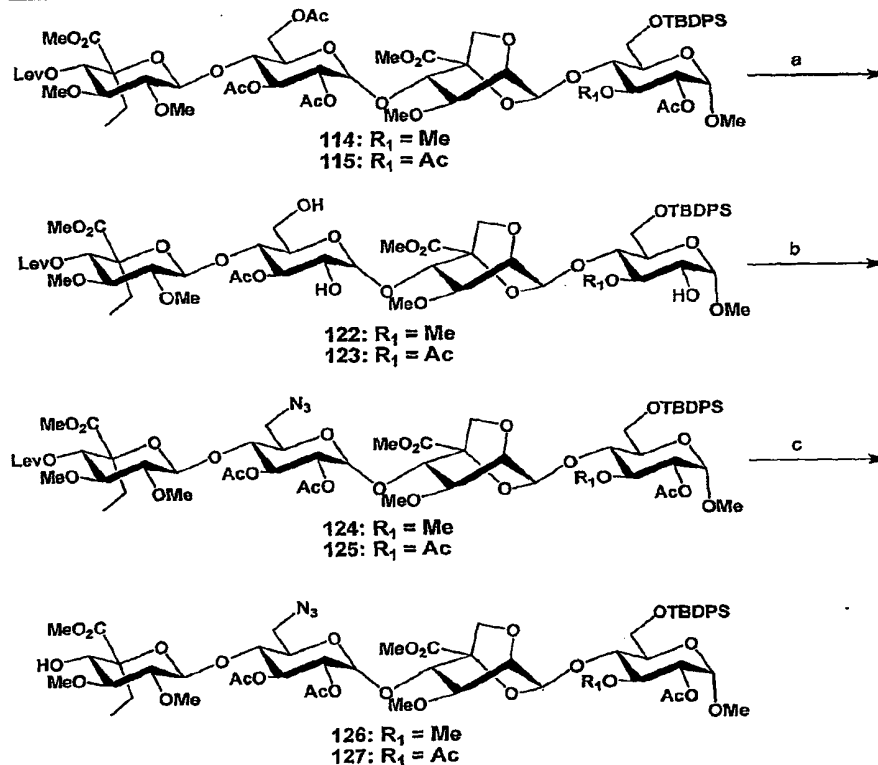
CH-CH₃); 0,96 (t, 3H, J = 7,4 Hz, CH₃-CH).

O tetrassacarídeo 121 foi preparado utilizando o mesmo procedimento que foi utilizado para a preparação do tetrassacarídeo 120.

O-(METIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3,6-TRI-O-ACETIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2,3-DI-O-ACETIL-6-AZIDO-6-DESOXI-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 121

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm), δ = 5,55 (t, 1H, J_{2,3} = J_{3,4} = 9,8 Hz, H-3 Glc^I); 5,34 (t, 1H, J_{2,3} = J_{3,4} = 9,8 Hz, H-3 Glc^{III}); 5,30 (d, 1H, J_{1,2} = 3,5 Hz, H-1 Glc^{III}); 5,01 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}); 4,92 (d, 1H, J_{1,2} = 3,5 Hz, H-1 Glc^I); 4,86 (dd, 1H, J_{1,2} = 3,5 Hz e J_{3,4} = 9,8 Hz, H-2 Glc^I); 4,79 (dd, 1H, J_{1,2} = 3,5 Hz e J_{3,4} = 9,8 Hz, H-2 Glc^{III}); 4,39 (d, 1H, J_{1,2} = 8,1 Hz, H-1 GlcUA^{IV}); 3,77 e 3,74 (2s, 6H, CO₂Me); 3,61, 3,52, 3,43 (3s, 12H, OMe); 2,10, 2,09, 2,08 e 2,07 (4s, 15H, CH₃-OAc); 1,73 (m, 1H, CH-CH₃); 0,97 (t, 3H, J = 7,5 Hz, CH₃-CH).

PREPARAÇÃO 12: SÍNTESE DOS TETRASSACARÍDEOS 126 E 127



ETAPA 12.A: SÍNTESE DO O-(METIL-4-O-LEVULINIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-ACETIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2-O-ACETIL-3-O-METIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 122

Em um frasco de fundo redondo de 25 mL, o composto 114 (0,9 mg, 0,67 mmol) foi dissolvido em uma mistura de tetra-hidrofurano/ metanol (1/1) (6,8 mL). [terc-BuSnOH(Cl)]₂ (152 mg, 0,27 mmol, 0,4 eq.) foi adicionado e a mistura resultante foi aquecida a 45° C por 5 horas. A concentração dos solventes seguida pela purificação em cromatografia em sílica gel (diclorometano/ acetato de etila: 8/2 + 1% de etanol) forneceu o composto 122 como um pó amorfo branco (388 mg, 45%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm), δ = 7,73 – 7,34 (m, 10H, arom.); 5,35 (m, 2H, H-3 Glc^{III} e H-1 Glc^{III}); 5,17 (s₁, 1H, H-1 ManUA^{II}); 5,12 (d, 1H, J_{3,4} = 8,8 Hz, H-4 GlcUA^{IV}); 4,90 (d, 1H, J_{1,2} = 3,5 Hz, H-1 Glc^I); 4,80 (dd, 1H, J_{1,2} = 3,5 Hz e J_{3,4} = 9,7 Hz, H-2 Glc^I); 4,79 (dd, 1H, J_{1,2} = 3,8 Hz e J_{3,4} = 9,5 Hz, H-2 Glc^{III}); 4,57 (d, 1H, J_{1,2} = 7,9 Hz, H-1 GlcUA^{IV}); 3,8 e 3,66 (3s, 6H, CO₂Me); 3,61, 3,51, 3,49, 3,33 e 3,24 (5s, 15H, OMe); 2,76 (m, 2H, CH₂-CH₂-COCH₃); 2,60 (m, 2H, CH₂-CH₂-COCH₃); 2,19 (s, 3H, CH₂-CH₂-COCH₃); 2,18, 2,09 e 2,01 (s, 9H, CH₃-OAc); 1,78 (m, 1H, CH-CH₃); 1,08 (s, 9H, CH₃-tBu); 0,90 (t, 3H, J = 8,0 Hz, CH₃-CH).

As próximas etapas, isto é, a azidação (b) e a clivagem levulinoíla (c) foram realizadas conforme descrito para obter o tetrassacarídeo 120.

O-METIL-2,3-DI-O-METIL-B-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-ACETIL-6-AZIDO-6-DESOXI-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2-O-ACETIL-3-O-METIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 126

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 7,74-7,33 (m, 10H, arom.); 5,35 (t, 1H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 10,2$ Hz, H-3 Glc^I); 5,30 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,6$ Hz, H-1 Glc^I); 5,16 (s¹, 1H, H-1 ManUA^{II}); 4,90 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,6$ Hz, H-1 Glc^I); 4,79 (m, 2H, H-2 Glc^I e H-2 Glc^{III}); 4,41 (d, 1H, $J_{1,2} = 7,9$ Hz, H-1 GlcUA^{IV}); 3,8 e 3,78 (3s, 6H, CO_2Me); 3,62, 3,61, 3,52, 3,34 e 3,27 (5s, 15H, OMe); 2,18, 2,08 e 2,03 (s, 9H, $\text{CH}_3\text{-OAc}$); 1,79 (m, 1H, CH-CH_3); 1,07 (s, 9H, $\text{CH}_3\text{-}t\text{Bu}$); 0,98 (t, 3H, $J = 8,0$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$).

O tetrassacarídeo 127 foi preparado utilizando o mesmo procedimento que foi utilizado para a preparação do tetrassacarídeo 126.

10 **O-(METIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-ACETIL-6-AZIDO-6-DESOXI-A-D-GLUCOPIRANOSIL-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2,3-DI-O-ACETIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 126**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 7,73 – 7,34 (m, 10H, arom.); 5,58 (t, 1H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 9,5$ Hz, H-3 Glc^I); 5,33 (t, 1H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 9,5$ Hz, H-3 Glc^{III}); 5,27 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,7$ Hz, H-1 Glc^I); 5,00 (s¹, 1H, H-1 ManUA^{II}); 4,93 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,6$ Hz, H-1 Glc^I); 4,86 (dd, 1H, $J_{1,2} = 3,5$ Hz e $J_{3,4} = 9,5$ Hz, H-2 Glc^I); 4,77 (dd, 1H, $J_{1,2} = 3,5$ Hz e $J_{3,4} = 9,5$ Hz, H-2 Glc^{III}); 4,40 (d, 1H, $J_{1,2} = 8,5$ Hz, H-1 GlcUA^{IV}); 3,77 e 3,75 (2s, 6H, CO_2Me); 3,62, 3,52, 3,35 e 3,25 (4s, 12H, OMe); 2,12, 2,10, 2,07 e 2,03 (s, 12H, $\text{CH}_3\text{-OAc}$); 1,78 (m, 1H, CH-CH_3); 1,09 (s, 9H, $\text{CH}_3\text{-}t\text{Bu}$); 0,97 (t, 3H, $J = 8,0$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$).

PREPARAÇÃO DOS PENTASSACARÍDEOS

PREPARAÇÃO 13: SÍNTESE DOS PENTASSACARÍDEOS PROTEGIDOS

25 Abaixo é relatada a fórmula geral dos pentassacarídeos protegidos sintetizados.

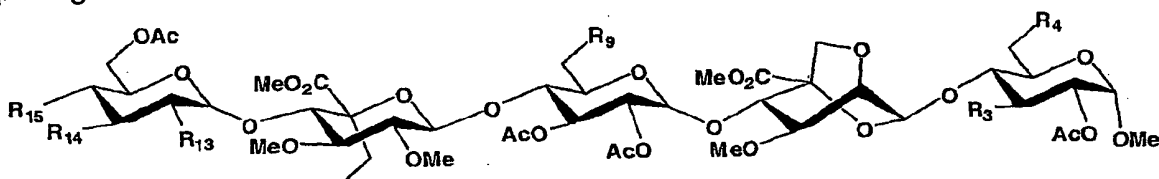


TABELA 1

Composto	R ₃	R ₄	R ₉	R ₁₃	R ₁₄ /R ₁₅
128	OAc	OAc	OAc	OBn	N ₃
129	OAc	OTBDPS	OTBDPS	OBn	OBn
130	OMe	OTBDPS	OTBDPS	OBn	OBn
131	OMe	OTBDPS	OTBDPS	OMe	OMe
132	OMe	OTBDPS	OTBDPS	OBu	OBu
133	OMe	OTBDPS	OTBDPS	OHex	OHex
134	OMe	OTBDPS	OTBDPS	N ₃	OBn
135	OMe	OTBDPS	OTBDPS	N ₃	OMe
136	OMe	OTBDPS	OTBDPS	N ₃	OBu
137	OMe	OTBDPS	OTBDPS	N ₃	OHex
138	OAc	N ₃	OAc	OMe	OMe
139	OAc	OTBDPS	N ₃	OMe	OMe
140	OAc	N ₃	N ₃	OMe	OMe
141	OMe	N ₃	OAc	OMe	OMe
142	OMe	OTBDPS	N ₃	OMe	OMe
143	OMe	N ₃	OAc	N ₃	OBu
144	OMe	OTBDPS	N ₃	N ₃	OBu
145	OMe	OTBDPS	OTBDPS	N ₃	O-(CH ₂) ₃ - Fenil

SÍNTESE DO O-(6-ACETIL-2-AZIDO-2-DESOXI-3,4-DI-O-BENZIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL-(1→4)-O-(METIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3,6-TRI-O-ACETIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-2,3,6-TRI-O-ACETIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 128

A ligação do composto 107 (20 mg, 18,7 µmol) com o composto 49 (17 mg, 1,6 eq.) foi realizada conforme descrito no Método I e forneceu, após a purificação pelo TLC preparativo (tolueno/ EtOAc, 2/3), o composto 128 (17 mg, 62%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 5,32 (bs, 1H, H-1 Glc^V), 5,20 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1 Glc^{III}), 4,85 (bs, 2H, H-1H, H-1 ManUA^{II}), 4,29 (d, 1H, J = 12,0 Hz, H-2 GlcUA^{IV}).

ESI-MS, modo positivo, m/z : 1502,8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1518,7 $[\text{M}+\text{K}]^+$

5 Os polissacarídeos remanescentes foram preparados utilizando o mesmo procedimento que foi utilizado para preparar o pentassacarídeo 128.

O-(6-ACETIL-2,3,4-TRI-O-BENZIL-O-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-ACETIL-B-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-2,3-DI-O-ACETIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 129

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 5,23 (d, 1H, J = 3,3 Hz, H-1), 4,91 (d, 1H, J = 3,4 Hz, H-1 GlcI), 4,53 (d, 1H, J = 8,3 Hz, H-1 Glc^{IV}).

15 **O-(6-ACETIL-2,3,4-TRI-O-BENZIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-ACETIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-2-O-ACETIL-3-O-METIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 130**

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 5,33 (s, 1H, H-1 Glc^{III}), 5,20 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1 Glc^V), 5,13 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,53 (d, 1H, J = 8,7 Hz, H-1 Glc^{IV}).

O-(6-ACETIL-2,3,4-TRI-O-METIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-ACETIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-2-O-ACETIL-3-O-METIL-6-O-TERC-

25 **BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 131**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 5,32 (s, H-1, H-1 Glc^{III}), 5,19 (d, 1H, J = 3,8 Hz, H-1 Glc^V), 5,11 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,86 (d, 1H, J = 3,3 Hz, H-1 Glc^I), 4,49 (d, 1H, J = 8,3 Hz, H-1 Glc^{IV}).

MALDI, m/z : 1704,11 $[M+Na]^+$, 1719,03 $[M+K]^+$

$[\alpha]_D = 57,95$ ($c = 0,0055$, $CHCl_3$)

O-(6-ACETIL-2,3,4-TRI-O-BUTIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-ACETIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-2-O-ACETIL-3-O-METIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 132

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm), $\delta = 5,40 - 5,30$ (m, 2H, H-1 Glc^{III}, Glc^V) 5,12 (d, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,89 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, H-1 Glc^I), 4,51 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H-1 Glc^{IV}).

MALDI, m/z : 1829,96 $[M+Na]^+$, 1845,92 $[M+K]^+$

$[\alpha]_D = 66,4$ ($c = 0,0041$, $CHCl_3$)

O-(6-ACETIL-2,3,4-TRI-O-HEXIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-ACETIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-2-O-ACETIL-3-O-METIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 133

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm), $\delta = 5,34$ (d, 1H, $J = 3,2$ Hz, H-1 Glc^{III}), 5,20 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, H-1 Glc^V), 5,13 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,89 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1 Glc^I), 4,53 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-1 Glc^{IV}).

$[\alpha]_D = 69$ ($c = 0,0046$, $CHCl_3$).

O-(6-ACETIL-2-AZIDO-2-DESOXI-3,4-DI-O-BENZIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-ACETIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-2-O-ACETIL-3-O-METIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 134

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm), $\delta = 5,34$ (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-1 Glc^V), 5,32 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, H-1 Glc^{III}), 5,11 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,86 (d,

1H, J = 3,6 Hz, H-1 Glc^I), 4,50 (d, 1H, J = 8,0 Hz, H-1 Glc^{IV}).

MALDI, *m/z*: 1883,87 [Mn-Na]⁺, 1867,94 [M+K]⁺

[α]_D = 68 (c = 0,003, CHCl₃)

O-(6-ACETIL-2-AZIDO-2-DESOXI-3,4-DI-O-METIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-
 5 (METIL)-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO-(1→4)-O-(2,3-DI-
O-ACETIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-
ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-2-O-ACETIL-3-O-METIL-6-

O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 135

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm), δ = 5,39 – 5,32 (m, 2H, H-1, H-3
 10 Glc^{III}), 5,30 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1 Glc^V), 5,12 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,88 (d, 1H,
 J = 3,6 Hz, H-1 Glc^I), 4,51 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H-1 Glc^{IV}).

O-(6-ACETIL-2-AZIDO-2-DESOXI-3,4-DI-O-BUTIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-
(METIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-
O-ACETIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-
 15 ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-2-O-ACETIL-3-O-METIL-6-

O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 136

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm), δ = 5,33 – 5,25 (m, H-1, H-3
 Glc^{III}), 5,23 (d, 1H, J = 3,8 Hz, H-1 Glc^V), 5,05 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,80 (d, 1H,
 J = 3,4 Hz, H-1 Glc^I), 4,51 (d, 1H, J = 8,3 Hz, H-1 Glc^{IV}).

20 O-(6-ACETIL-2-AZIDO-2-DESOXI-3,4-DI-O-HEXIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-
(METIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-
O-ACETIL-B-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-
ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-2-O-ACETIL-3-O-METIL-6-

O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 137

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm), δ = 5,33 (d 1H, J = 2,8 Hz, H-1
 Glc^{III}), 5,30 (d, 1H, J = 3,8 Hz, H-1 Glc^V), 5,12 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,88 (d,
 1H, J = 3,3 Hz, H-1 Glc^I), 4,53 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H-1 Glc^{IV}).

O-(6-ACETIL-2-AZIDO-2,3,4-TRI-O-METIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-

2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3,6-TRI-O-ACETIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-2,3-DI-O-ACETIL-6-AZIDO-6-DESOXI-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 138

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 5,19 (d 1H, J = 3,4 Hz, H-1 Glc^{III}), 5,14 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1 Glc^V), 4,92 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,84 (d, 1H, J = 3,5 Hz, H-1 Glc^I), 4,44 (d, 1H, J = 7,9 Hz, H-1 Glc^{IV}).
- MALDI, m/z : 1322,43 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1338,31 $[\text{M}+\text{K}]^+$
- $[\alpha]_D$ = 92,9 (c = 0,75, CHCl_3).

- 10 **O-(6-ACETIL-2-AZIDO-2,3,4-TRI-O-METIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-ACETIL-6-AZIDO-6-DESOXI-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-2,3-DI-O-ACETIL-6-O-TERC-BUTILDIMETILSILYL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 139**

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 5,20 (d 1H, J = 3,7 Hz, H-1 Glc^{III}), 5,10 (d, 1H, J = 3,5 Hz, H-1 Glc^V), 4,92 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,85 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1 Glc^I), 4,36 (d, 1H, J = 8,0 Hz, H-1 Glc^{IV}).
- MALDI, m/z : 1518,48 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1534,39 $[\text{M}+\text{K}]^+$
- $[\alpha]_D$ = 90,7 (c = 0,76, CHCl_3).

- 20 **O-(6-ACETIL-2,3,4-TRI-Q-METIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-ACETIL-6-AZIDO-6-DESOXI-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-2,3-DI-O-ACETIL-6-AZIDO-6-DESOXI-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO 140**

- 25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 5,38 – 5,28 (m, 2H, H-1, H-3 Glc^{III}), 5,17 (d, 1H, J = 3,4 Hz, H-1 Glc^V), 5,01 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,92 (d, 1H, J = 3,0 Hz, H-1 Glc^I), 4,43 (d, 1H, J = 8,0 Hz, H-1 GlcTM).
- MALDI, m/z : 1305,71 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1321,61 $[\text{M}+\text{K}]^+$

$$[\alpha]_D = 108 \text{ (c = 1,318, CHCl}_3\text{)}$$

O-(6-ACETIL-2,3,4-TRI-O-METIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3,6-TRI-O-ACETIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-2-O-ACETIL-3-O-METIL-6-AZIDO-6-DESOXI-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 141

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 5,29 (d, 1H, J = 3,3 Hz, H-1 Glc^{III}), 5,22 (d, 1H, J = 3,8 Hz, H-1 Glc^V), 5,18 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,89 (d, 1H, J = 3,8 Hz, H-1 Glc^I), 4,49 (d, 1H, J = 8,0 Hz, H-1 Glc^{IV}).

MALDI, m/z : 1294,61 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1310,52 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

O-(6-ACETIL-2,3,4-TRI-O-METIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-ACETIL-6-AZIDO-6-DESOXI-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-2-O-ACETIL-3-O-METIL-6-O-TERC-

BUTILDIMETILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 142

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 5,33 – 5,28 (m, 2H, H-1 Glc^{III}, H-1 Glc^V), 5,16 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,90 (d, 1H, J = 3,5 Hz, H-1 Glc^I), 4,40 (d, 1H, J = 7,4 Hz, H-1 Glc^{IV}).

O-(6-ACETIL-2-AZIDO-2-DESOXI-3,4-DI-O-METIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3,6-TRI-O-ACETIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-2-O-ACETIL-3-O-METIL-6-AZIDO-6-DESOXI-A-D-

GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 143

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ = 5,37 (d 1H, J = 3,7 Hz, H-1 Glc^{III}), 5,34 (d, 1H, J = 3,7 Hz, H-1 Glc^V), 5,22 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,94 (d, 1H, J = 3,4 Hz, H-1 Glc^I), 4,40 (d, 1H, J = 8,2 Hz, H-1 Glc^{IV}).

MALDI, m/z : 1597,27 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1614,07 $[\text{M}+\text{K}]^+$

O-(6-ACETIL-2-AZIDO-2-DESOXI-3,4-DI-O-METIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-

(METIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-ACETIL-6-AZIDO-6-DESOXI-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-2-O-ACETIL-3-O-METIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 144

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 ppm), δ = 5,37 – 5,26 (m, 3H), 5,15 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,90 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1 Glc^I), 4,39 (d, 1H, J = 8,2 Hz, H-1 Glc^{IV})
 $[\alpha]_D$ = 117 (C = 1, CHCl_3).

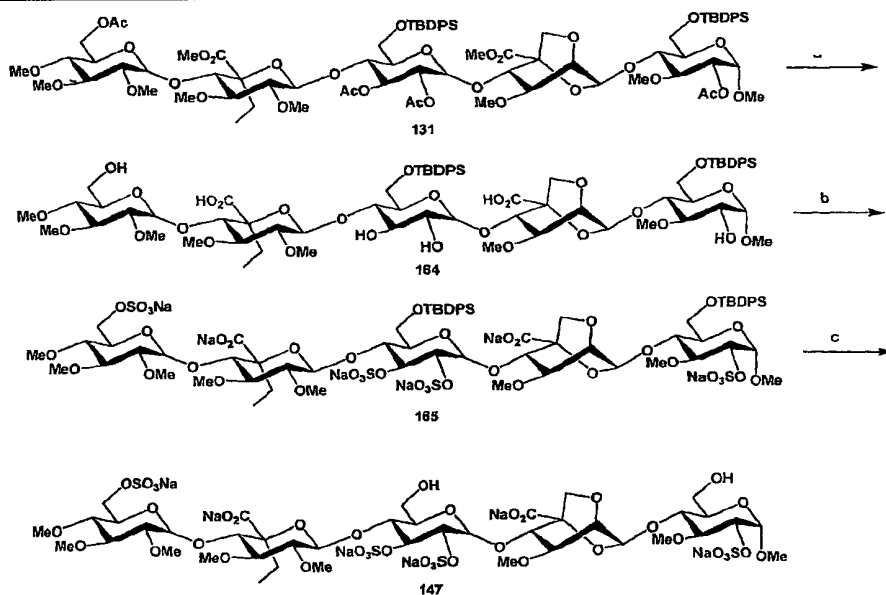
- O-(2-AZIDO-2-DESOXI-3,4-DI-O-(3-FENILPROPIL)-6-O-ACETIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-ACETIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2-O-ACETIL-3-O-METIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 145**

- 10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm), δ : 5,37 – 5,32 (m, 2H, H-1 Glc^{III}, Glc^V), 5,14 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,90 (d, 1H, J = 3,4 Hz, H-1 Glc^I), 4,53 (d, 1H, J = 8,11 Hz, H-1 Glc^{IV}).

MALDI, m/z : 1924,01 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1939,96 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

$[\alpha]_D$ = 137 (c = 1, CHCl_3).

PREPARAÇÃO 14: SÍNTESE DOS PENTASSACARÍDEOS SULFATADOS



ETAPA 14.A: SÍNTESE DO O-(2,3,4-TRI-O-METIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(METIL-2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-3-O-METIL-6-O-TERC-

BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA 164

O pentassacarídeo 131 foi tratado de acordo com o Método J. A purificação em uma coluna Sephadex LH- 20 forneceu o composto 164 (85%).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 741,51 $[M-2H]^{2-}$.

ETAPA 14.B: SÍNTESE DO O-(2,3,4-TRI-O-METIL-6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-SULFO-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2-O-SULFO-3-O-METIL-6-O-TERC-BUTILDIFENILSILIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA, SAL DE

HEXASÓDIO 165

O pentassacarídeo 164 foi tratado de acordo com o Método K, que forneceu, após a purificação em uma coluna Sephadex LH-20 eluída com DMF, o composto 165 (96%).

^1H NMR (400 MHz, MeOD ppm), δ = 5,43 (d 1H, J = 3,4Hz, H-1 Glc^{III}), 5,33 (d, 1H, J = 3,8 Hz, H-1 Glc^V), 4,96 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1 Glc^I), 4,77 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,67 (d, m, J = 8,5 Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1031,12 $[M+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 966,53 $[M+\text{DBA}-3\text{H}]^{2-}$, 901,95 $[M-2\text{H}]^{2-}$, 608,3 $[M-3\text{H}]^{3-}$.

ETAPA 14.C: SÍNTESE DO O-(2,3,4-TRI-O-METIL-6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2-O-SULFO-3-O-METIL-A-D-

GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA, SAL DE HEXASÓDIO 147

O pentassacarídeo 165 foi tratado de acordo com o Método L,

que forneceu, após a purificação em uma coluna Sephadex LH-20, o composto 147 (86%).

^1H NMR (400 MHz, MeOD ppm), δ = 5,43 (d 1H, J = 3,8Hz, H-1 Glc^{III}), 5,12 (d, 1H, J = 3,3 Hz, H-1 Glc^V), 5,03 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,96 – 4,91 (m, 2H, H-1 Glc^I, Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1039,61 $[\text{M}+3\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$, 975,01 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 655,61 $[\text{M}+2\text{DBA}-5\text{H}]^{3-}$, 563,20 $[\text{M}-3\text{H}]^{3-}$.

Abaixo é a fórmula geral dos pentassacarídeos sulfatados sintetizados. Os compostos remanescentes descritos abaixo foram obtidos em um procedimento similar àquele utilizado para obter o pentassacarídeo 147.

FAMÍLIA 1: R3 = OME

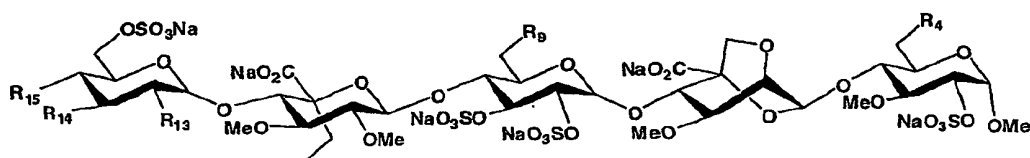


TABELA 2

Composto	R ₄	R ₉	R ₁₃	R ₁₄ /R ₁₅
146	OH	OH	OBn	OBn
147	OH	OH	OMe	OMe
148	OH	OH	OBu	OBu
149	OH	OH	OHex	OHex
150	OH	OH	N ₃	OBn
151	OH	OH	N ₃	OMe
152	OH	OH	N ₃	OBu
153	OH	OH	N ₃	OHex
154	N ₃	OSO ₃ Na	OMe	OMe
155	OSO ₃ Na	N ₃	OMe	OMe
156	N ₃	OSO ₃ Na	N ₃	OBu
157	OSO ₃ Na	N ₃	N ₃	OBu
158	OH	OH	N ₃	O-(CH ₂) ₃ -Fenil

O-(2,3,4-TRI-O-BENZIL-6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2-O-SULFO-3-O-METIL-A-D-

GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA, SAL DE HEXASÓDIO 146

^1H NMR (400 MHz, MeOD, ppm), δ = 5,40 (d 1H, J = 3,3 Hz, H-1 Glc^{III}), 5,13 (d, 1H, J = 3,0 Hz, H-1 Glc^V), 5,01 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,96 – 4,90 (m, 2H, H-1 Glc^I, Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1835,96 $[\text{M}+2\text{DBA}-2\text{H}-\text{Na}]^{-1}$, 1729,75 $[\text{M}+2\text{DBA}-3\text{H}-\text{SO}_3]^{-1}$, 1852,09 $[\text{M}+3\text{DBA}-4\text{H}]^{-1}$.

O-(2,3,4-TRI-O-BUTIL-6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2-O-SULFO-3-O-METIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA, SAL DE

HEXASÓDIO 148

^1H NMR (400 MHz, MeOD ppm), δ = 5,41 (d 1H, J = 3,0 Hz, H-1 Glc^{III}), 5,35 (br, 1H, H-1 Glc^V), 4,94 (d, 1H, J = 3,3 Hz, H-1 Glc^I), 4,70 – 4,58 (m, 1H, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1136,35 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 1071,73 $[\text{M}+\text{DBA}-3\text{H}]^{2-}$, 671,04 $[\text{M}-3\text{H}]^{3-}$.

O-(2,3,4-TRI-O-HEXIL-6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2-O-SULFO-3-O-METIL-A-D-

GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA, SAL DE HEXASÓDIO 149

^1H NMR (400 MHz, MeOD ppm), δ = 5,40 (d 1H, J = 3,8 Hz, H-1 Glc^{III}), 5,02 – 4,98 (m, 2H, H-1 ManUA^{II}, Glc^V), 4,92 – 4,81 (m, 2H, H-1 Glc^I, Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 897,67 $[M+2DBA-4H]^{2-}$, 833,07 $[M+DBA-3H]^{2-}$, 768,44 $[M-3H]^{3-}$, 511,97 $[M-3H]^{3-}$.

O-(2-AZIDO-2-DESOXI-3,4-DI-O-BENZIL-6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-
O-(2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-

5 SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-

MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2-O-SULFO-3-O-METIL-A-D-

GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA, SAL DE HEXASÓDIO 150

^1H NMR (400 MHz, MeOD ppm), δ = 5,42 (d 1H, J = 3,7Hz, H-1 Glc^{III}), 5,32 (d, 1H, J = 3,7 Hz, H-1 Glc^V), 5,01(s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,93 (d, 1H, J = 3,7 Hz, H-1 Glc^I), 4,75 (d, 1H, H-1 Glc^{IV}).

O-(2-AZIDO-2-DESOXI-3,4-DI-O-METIL-6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-
(2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-

SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-

MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2-O-SULFO-3-O-METIL-A-D-

15 GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA, SAL DE HEXASÓDIO 151

^1H NMR (400 MHz, MeOD ppm), δ = 5,39 (d 1H, J = 3,7Hz, H-1 Glc^{III}), 5,20 (d, 1H, J = 3,7 Hz, H-1 Glc^V), 4,99(s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,90 (d, 1H, J = 3,3 Hz, H-1 Glc^I), 4,72 (d, 1H, J = 7,8 Hz, H-1 Glc^{IV}).

20 ESI-MS, modo negativo, m/z : 798,03 $[M+2DBA-5H]^{2-}$, 733,42 $[M+DBA-3H]^{2-}$, 668,81 $[M+2H]^{2-}$, 498,96 $[M-3H]^{3-}$.

O-(2-AZIDO-2-DESOXI-3,4-DI-O-BUTIL-6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-
(2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-

SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-

MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2-O-SULFO-3-O-METIL-A-D-

25 GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA, SAL DE HEXASÓDIO 152

^1H NMR (400 MHz, MeOD, ppm), δ = 5,40 (d 1H, J = 3,4 Hz, H-1 Glc^{III}), 5,20 (d, 1H, J = 2,9 Hz, H-1 Glc^V), 5,0 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,91 (d, 1H, J = 3,8 Hz, H-1 Glc^I), 4,73 (d, 1H, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 840,08 $[M+2DBA-4H]^{2-}$, 775,48 $[M+DBA-3H]^{2-}$, 710,87 $[M+2H]^{2-}$, 473,56 $[M-3H]^{3-}$.

O-(2-AZIDO-2-DESOXI-3,4-DI-O-HEXIL-6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2-O-SULFO-3-O-METIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA, SAL DE HEXASÓDIO 153

^1H NMR (400 MHz, MeOD, ppm), δ = 5,40 (d 1H, J = 3,7Hz, H-1 Glc^{III}), 5,20 (d, 1H, J = 3,7 Hz, H-1 Glc^V), 5,0 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,91 (d, 1H, J = 3,4 Hz, H-1 Glc^I), 4,71 (d, 1H, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 868,2 $[M+2DBA-4H]^{2-}$, 803,6 $[M+DBA-3H]^{2-}$, 738,9 $[M-2H]^{2-}$.

O-(2,3,4-TRI-O-METIL-6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3,6-TRI-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2-O-SULFO-3-O-METIL-6-AZIDO-6-DESOXI-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA, SAL DE HEPTASÓDIO 154

^1H NMR (400 MHz, D₂O, ppm), δ = 5,47 (d 1H, J = 3,6 Hz, H-1 Glc^{III}), 5,41 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1 Glc^V), 5,24 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 5,07 (d, 1H, J = 3,8 Hz, H-1 Glc^I), 4,66 (d, 1H, J = 7,9 Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 845,1 $[M+2DBA-4H]^{2-}$, 476,9 $[M-3H]^{3-}$.

O-(2,3,4-TRI-O-METIL-6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-SULFO-6-AZIDO-6-DESOXI-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2,6-DI-O-SULFO-3-O-METIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA, SAL DE HEPTASÓDIO 155

^1H NMR (400 MHz, MeOD, ppm), δ = 5,46 (d, 1H, J = 3,4 Hz, H-1,

Glc^{III}), 5,14 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 5,07 (b 1H, H-1 Glc^V), 4,93 (d, 1H, J = 3,3 Hz, H-1 Glc^I), 4,62 (d, 1H, J = 7,6 Hz, H-1 Glc^{IV}).

O-(2-AZIDO-2-DESOXI-3,4-DI-O-BUTIL-6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL-(1→4)-O-(2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-

5 O-(2,3,6-TRI-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2-O-SULFO-3-O-METIL-6-AZIDO-6-DESOXI-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA, SAL DE HEPTASÓDIO

156

¹H NMR (400 MHz, MeOD, ppm), δ = 5,48 (d 1H, J = 3,5 Hz, H-1 Glc^{III}), 5,10 (d, 1H, J = 3,7 Hz, H-1 Glc^V), 5,24 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 5,08 (d, 1H, J = 3,7 Hz, H-1 Glc^I), 4,67 (d, 1H, J = 8,0 Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z: 957,3 [M+3DBA-5H]²⁻, 892,7 [M+2DBA-4H]²⁻, 828,1 [M+DBA-3H]²⁻, 508,6 [M-3H]³⁻.

O-(2-AZIDO-2-DESOXI-3,4-DI-O-BUTIL-6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-SULFO-6-AZIDO-6-DESOXI-A-D-GLUCOPIRANOSIL-(1→4)-O-(2,6-ANIDRO-3-O-METIL-

15 B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2,6-DI-O-SULFO-3-O-METIL-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA, SAL DE HEPTASÓDIO **157**

¹H NMR (400 MHz, MeOD, ppm), δ = 5,46 (d, 1H, J = 3,5 Hz, H-1, Glc^{III}), 5,11 (d, 1H, J = 3,7 Hz, H-1 Glc^V), 5,14 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,91 (d, 1H, J = 3,4 Hz, H-1 Glc^I), 4,58 (d, 1H, J = 8,5 Hz, H-1 Glc^{IV}).

O-(2-AZIDO-2-DESOXI-3,4-DI-O-(3-FENILPROPIL)-6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL-(1→4)-O-(2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL-(1→4)-O-(2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-

25 MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2-O-SULFO-3-O-METIL-A-D-

GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA, SAL DE HEXASÓDIO **158**

¹H NMR (400 MHz, D₂O, ppm), δ = 5,41 (d, 1H, J = 3,8 Hz, H-1), 5,05 – 4,99 (m, 2H, H-1), 4,92 (d, 1H, J = 3,5 Hz, H-1), 4,80 (d, 1H, J = 3,7 Hz, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 902,2 $[M+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 837,6 $[M+\text{DBA}-3\text{H}]^{2-}$, 773,0 $[M-2\text{H}]^{2-}$.

FAMÍLIA 2: $R_3 = \text{OSO}_3\text{Na}$

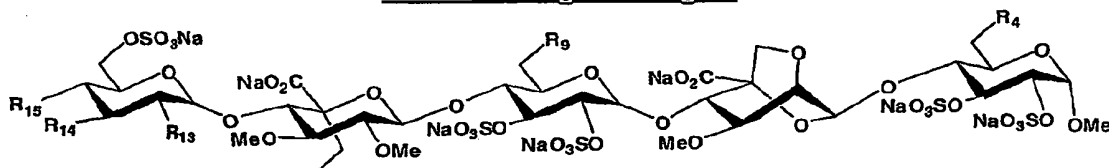


TABELA 3

Composto	R_4	R_9	R_{13}	R_{14}/R_{15}
159	OH	OH	OBn	OBn
160	OSO_3Na	OSO_3Na	OBn	N_3
161	N_3	OSO_3Na	OMe	OMe
162	OSO_3Na	N_3	OMe	OMe
163	N_3	N_3	OMe	OMe

- 5 **O-(2,3,4-TRI-Q-BENZIL-6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2,3-DI-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA, SAL DE HEPTASÓDIO 159**

- 10 ^1H NMR (400 MHz, MeOD, ppm), δ = 5,43 (d 1H, J = 3,07Hz, H-1 Glc^{III}), 5,30 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 5,15 (d, 1H, J = 3,07 Hz, H-1 Glc^V), 4,99 – 4,90 (m, 2H, H-1 Glc^I, Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1003,5 $[M+3\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$, 625,8 $[M+2\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$, 582,8 $[M+2\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$.

- 15 **O-(2-AZIDO-2-DESOXI-3,4-DI-O-BENZIL-6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3,6-TRI-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2,3,6-TRI-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA, SAL DE NONASÓDIO 160**

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ = 5,43 (bs, 2H, H-1 Glc^{III}, H-1 ManUA^{II}), 5,22 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1 Glc^V), 5,04 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1 Glc^I), 4,88 (d, 1H, J = 7,5 Hz, H-1 GlcUA^{IV}), 4,67 (m, 1H, H-3 Glc^{III}), 4,46 (m, 1H, H-3 Glc^I), 4,25 (m, 2H, H-2 Glc^{III}, H-2 Glc^I).

5 ESI-MS, modo negativo, m/z : 1051,4 $[\text{M}+3\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$, 986,8 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 946,8 $[\text{M}+1\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$.

O-(2,3,4-TRI-O-METIL-6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3,6-TRI-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2,3-DI-O-SULFO-6-AZIDO-6-DESOXI-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA,

10

SAL DE OCTASÓDIO 161

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ = 5,47 – 5,42 (m, 2H, H-1, Glc^{III}, ManUA^{II}) 5,38 (d, 1H, J = 3,8 Hz, H-1 Glc^V), 5,12 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1 Glc^I), 4,62 (d, 1H, J = 8,7 Hz, H-1 Glc^{IV}).

15

ESI-MS, modo negativo, m/z : 942,66 $[\text{M}+3\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$, 878,05 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 946,8 $[\text{M}+1\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$.

O-(2,3,4-TRI-O-METIL-6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-SULFO-6-AZIDO-6-DESOXI-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2,3,6-TRI-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO

20

DE METILA, SAL DE OCTASÓDIO 162

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ = 5,26 (d 1H, J = 3,9 Hz, H-1 Glc^{III}), 5,22 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 5,10 (d, 1H, J = 3,9 Hz, H-1 Glc^V), 4,90 (d, 1H, J = 3,7 Hz, H-1 Glc^I), 4,42 (d, 1H, J = 8,2 Hz, H-1 Glc^{IV}).

25

ESI-MS, modo negativo, m/z : 942,6 $[\text{M}+3\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$, 878,0 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$.

O-(2,3,4-TRI-O-METIL-6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-METIL-5-C-ETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-SULFO-6-

AZIDO-6-DESOXI-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,6-ANIDRO-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSILURONATO)-(1→4)-O-2,3-DI-O-SULFO-6-AZIDO-6-DESOXI-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA, SAL DE OCTASÓDIO 163

¹H NMR (400 MHz, MeOD, ppm), δ = 5,54 (d 1H, J = 3,7 Hz, H-1 Glc^{III}), 5,40 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 5,16 (d, 1H, J = 3,1 Hz, H-1 Glc^V), 5,08 (d, 1H, J = 3,5 Hz, H-1 Glc^I), 4,73 (d, 1H, J = 7,4 Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z: 850,55 [M+2DBA-4H]²⁻, 785,94 [M+2DBA-3H]²⁻, 732,34 [M-2H]²⁻, 480,56 [M-3H]³⁻.

EXEMPLOS

MÉTODOS GERAIS

MÉTODO O: MÉTODO GERAL PARA A ACILAÇÃO COM UM REAGENTE DE SUCCINIMIDA

Um reagente de succinimida (1,5 equivalentes molares/ grupo NH₂) e uma solução de diisopropiletilamina 0,2 M/ DMF (1,5 equivalente molar/ grupo NH₂) foram adicionados a uma solução de polissacarídeo (1 equivalente molar) em DMF anidro (100 L/ mol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. Após este tempo, uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ foi adicionada na mistura de reação (25 L/ mol de pentassacarídeo). Após a mistura resultante ser agitada à temperatura ambiente por 16 horas, ela foi filtrada e despejada sobre uma coluna Sephadex LH-20 (320 mL) balanceada com DMF, ou sobre uma coluna Sephadex G25F (3 L/ mmol, 0,2 N NaCl). As frações combinadas foram concentradas e dessalinizada em uma coluna Sephadex G25F (água) para fornecer o pentassacarídeo acilado.

MÉTODO P: MÉTODO GERAL PARA A ACILAÇÃO COM UM REAGENTE ANIDRIDO

A trietilamina (1,5 equivalente molar) e um reagente anidrido (1,2 equivalente molar) foi adicionado a uma solução de pentassacarídeo (1 equivalente molar) em DMF anidro (100 L/ mol) que foi resfriado a 0°C. Após a mistura ser agitada à temperatura ambiente por 20 horas, uma solução aquosa de 0,1 M de NaOH (66 L/ mol de pentassacarídeo) foi adicionada e a mistura

resultante foi agitada à temperatura ambiente por mais 16 horas. Ela foi então filtrada e colocada diretamente em uma coluna Sephadex LH-20 (320 mL) balanceada com DMF, ou sobre uma coluna Sephadex G25F (3 L/ mmol, 0,2 N NaCl). As frações combinadas foram concentradas e dessalinizadas em uma
5 coluna Sephadex G25F (água) para fornecer o pentassacarídeo acilado.

Uma reação similar pode ser realizada em piridina/ mistura de anidrido.

MÉTODO Q: MÉTODO GERAL PARA A ACILAÇÃO COM UM REAGENTE DE CLORETO DE

ACILA

10 A trietilamina (10 equivalentes molar) e um reagente de cloreto de acila (5 equivalentes molar) foi adicionada a uma solução de pentassacarídeo (1 equivalente molar) em DMF anidro (100 L/ mol). Após a mistura ser agitada à temperatura ambiente por 20 horas, uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 foi adicionada (30 L/ mol de
15 pentassacarídeo). A mistura foi então agitada à temperatura ambiente por mais 16 horas. Ela foi então filtrada e a solução foi colocada diretamente em uma coluna Sephadex LH-20 (320 mL) balanceada com DMF, ou colocada sobre uma coluna Sephadex G25F (3 L/ mmol, 0,2 N NaCl). As frações combinadas foram concentradas e dessalinizadas em uma coluna
20 Sephadex G25F (água) para fornecer o pentassacarídeo acilado.

MÉTODO R: MÉTODO GERAL PARA A ALQUILAÇÃO E A SAPONIFICAÇÃO

O NaH a 60%/ óleo (5 equivalentes molares/ OH) foi adicionado a uma solução de pentassacarídeo (1 equivalente molar) em DMF (100 L/ mol) a 0°C. Após a mistura ser agitada por 10 minutos, um agente de alquilação (15
25 equivalentes molares) foi adicionado e a solução foi agitada na temperatura ambiente por mais 16 horas. Ela foi então neutralizada com metanol, agitada por 2 horas e colocada diretamente em uma coluna Sephadex LH-20 (320 mL) balanceada com DMF para fornecer o produto alquilado e esterificado.

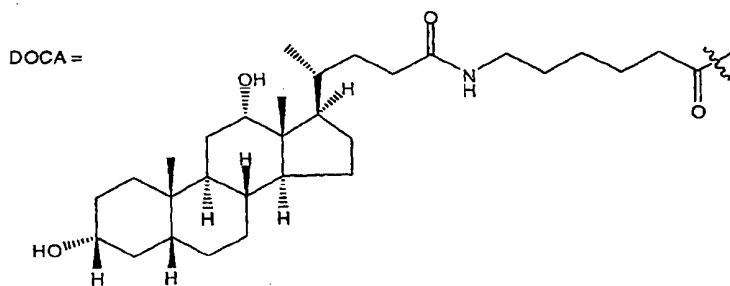
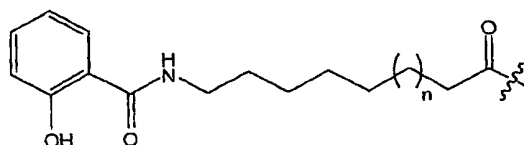
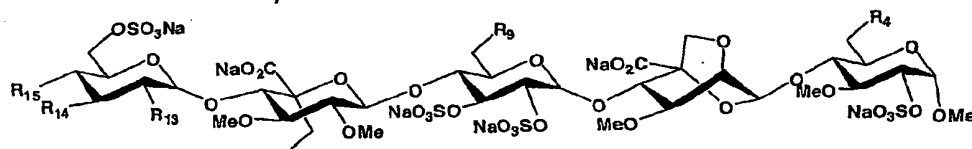
O composto resultante foi então dissolvido em uma mistura de metanol/ THF (proporção de 1:2, 150 L/ mol de pentassacarídeo) e uma solução aquosa de 2 M de KOH (50 L/ mol de pentassacarídeo) foi adicionada em gotas. Após a mistura ser agitada à temperatura ambiente por 48 horas, uma solução aquosa de NaHCO_3 foi adicionada (100 L/ mol de pentassacarídeo). A mistura foi então agitada à temperatura ambiente por mais 16 horas. Ela foi então filtrada e a solução foi colocada diretamente em uma coluna Sephadex LH-20 (320 mL) balanceada com DMF para fornecer o pentassacarídeo alquilado e saponificado.

MÉTODO S: MÉTODO GERAL PARA A SULFONAÇÃO

Um complexo de piridina de trióxido de enxofre (5 eq. molar/ OH) foi adicionado em uma solução de pentassacarídeo (1 equivalente molar) em piridina anidra (77 L/ mol). A mistura foi aquecida a 80° C com proteção da luz por 16 horas. Após o resfriamento a 0°C, a solução foi neutralizada com metanol (40 eq. molar/ PyrSO_3) e agitada por 2 horas. Após este tempo, uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 foi adicionada (30 L/ mol de pentassacarídeo). A mistura foi então agitada à temperatura ambiente por mais 16 horas. Ela foi então filtrada e a solução foi colocada diretamente em uma coluna Sephadex LH-20 (320 mL) balanceada com DMF ou colocada em uma coluna Sephadex G25F (3 L/ mmol, 0,2 N de NaCl). As frações combinadas foram concentradas e dessalinizadas em uma coluna Sephadex G25F (água) para fornecer o pentassacarídeo sulfatado.

MÉTODO T: MÉTODO GERAL PARA A HIDROGENÓLISE

Uma solução de pentassacarídeo (1 equivalente molar) em uma mistura de terc-butanol/ água 1:1 (0,1 mL/ mg) foi agitada sob hidrogênio na presença de catalisador $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20%, 0,5 equivalente em peso) por 48 horas e filtrada através de Celite® 45 e membrana milipore PTFE. A solução foi concentrada até a secura para fornecer o produto hidrogenolizado.

SNAC: $n = 1$ SNAD: $n = 3$ O-ALQUIL/ FAMÍLIA: $R_{13} = R_{14}/R_{15}$ *Compostos derivados dos modelos 4S***TABELA 4**

Composto	$R_{13}/R_{14}/R_{15}$	R_9	R_4
1	OH	Odecanoil	Odecanoil
2	OBn	Odecanoil	Odecanoil
3	OBn	OAc	OAc
4	OBn	OMe	OMe
5	OBn	Octil	Octil
6	OBn	OH	OH
7	OBn	OH	OH
8	OBn	OSO ₃ Na	OSO ₃ Na
9	OMe	OSO ₃ Na	N ₃
10	OMe	OSO ₃ Na	NH(3-ciclopentilpropanoil)
11	OMe	OSO ₃ Na	NH(3,5-bis(trifluorometil)benzoil)

Composto	R ₁₃ /R ₁₄ /R ₁₅	R ₉	R ₄
12	OMe	OSO ₃ Na	NHDOCA
13	OMe	OSO ₃ Na	NHSNAD
14	OMe	OSO ₃ Na	NH(Z-amino-hexanoil)
15	OMe	OSO ₃ Na	NH-hexanoil
16	OMe	OSO ₃ Na	NH-hidrocinaoíl
17	OMe	N ₃	OSO ₃ Na
18	OMe	NHDOCA	OSO ₃ Na

EXEMPLO 1

Este exemplo foi preparado a partir do Exemplo 2 de acordo com o Método T (rendimento: 39%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm), δ: 5,46 – 5,38 (s amplo, 1H, H-1), 5,00 – 4,84 (m, 3H, H-1).

ESI-MS, modo negativo, *m/z*: 925,7 [M+2DBA-4H]²⁻, 861,1 [M+DBA-3H]²⁻, 796,5 [M-2H]²⁻.

EXEMPLO 2

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método P (rendimento: 91%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm), δ: 5,40 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1 Glc^{III}), 5,18 (d, 1H, J = 3,4 Hz, H-1 Glc^V), 4,96 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,92 (d, 1H, J = 3,4 Hz, H-1 Glc^I), 4,77 (1H, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, *m/z*: 1061,2 [M+2DBA-4H]²⁻, 996,6 [M+DBA-3H]²⁻.

EXEMPLO 3

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método P (rendimento: 85%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm), δ: 5,39 – 5,34 (s amplo, 1H, H-1), 5,15 (d, 1H, J = 3,2 Hz, H-1), 5,00 (s, 1H, H-1), 4,94 – 4,87 (m, 2H, H-1),

4,72 (1H, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1061,2 $[M+2DBA-4H]^{2-}$, 996,6 $[M+DBA-3H]^{2-}$.

EXEMPLO 4

5 Este exemplo foi preparado de acordo com o Método R (rendimento: 90%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm), δ : 5,42 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, H-1 Glc^{III}), 5,18 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz, H-1 Glc^V), 4,99 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,93 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz, H-1 Glc^I), 4,77 (d, 1H, H-1 Glc^{IV}).

10 ESI-MS, modo negativo, m/z : 856,0 $[M+DBA-3H]^{2-}$, 791,4 $[M-2H]^{2-}$, 743,5 $[M+5DBA-8H]^{3-}$.

EXEMPLO 5

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método R (rendimento: 92%).

15 ESI-MS, modo negativo, m/z : 1019,5 $[M+2DBA-4H]^{2-}$, 954,4 $[M+DBA-3H]^2$.

EXEMPLO 6

Este exemplo foi preparado de acordo com a preparação 14 (composto 145).

EXEMPLO 7

20 Este exemplo foi preparado de acordo com a preparação 14 (composto 147).

EXEMPLO 8

25 Este exemplo foi preparado de acordo com o Método S (rendimento: 80%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm), δ : 5,44 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-1 Glc^{III}), 5,42 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz, H-1 Glc^V), 5,07 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,89 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz, H-1 Glc^I), 4,71 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H-1 Glc^I 7).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1051,1 $[M+3DBA-5H]^{2-}$ 986,5 $[M+2DBA-4H]^{2-}$.

EXEMPLO 9

Este exemplo foi preparado de acordo com a preparação 14
5 (composto 154).

EXEMPLO 10

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método Q
(rendimento: 58%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm), δ : 5,43 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz, H-1), 5,33 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz, H-1), 4,94 (s, 1H, H-1), 4,89 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, H-1).
10

ESI-MS, modo negativo, m/z : 894,2 $[M+2DBA-4H]^{2-}$, 829,6 $[M+3DBA-5H]^{2-}$.

EXEMPLO 11

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método Q
15 (rendimento: 86%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,43 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1 Glc^{III}), 4,69 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz, H-1 Glc^V), 5,04 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,91 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, H-1 Glc^I), 4,69 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-1 Glc^{IV}).
20

ESI-MS, modo negativo, m/z : 952,2 $[M+2DBA-4H]^{2-}$, 887,6 $[M+DBA-3H]^{2-}$.

EXEMPLO 12

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método O
(rendimento = 93%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm), δ : 5,43 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1 Glc^{III}), 5,33 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz, H-1 Glc^V), 4,92 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,89 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-1 Glc^I), 4,69 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-1 Glc^{IV}).
25

ESI-MS, modo negativo, m/z : 673,8 $[M+DBA-4H]^{3-}$, 630,8 $[M-3H]^{3-}$.

EXEMPLO 13

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método O (rendimento = 93%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm), δ: 5,43 (d, 1H, J = 3,2 Hz, H-1 Glc^{III}), 5,33 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1 Glc^V), 4,94 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,89 (d, 1H, J = 3,4 Hz, H-1 Glc^I), 4,77 (d, 1H, J = 7,7 Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, *m/z*: 607,7 [M+DBA-4H]³⁻, 564,6 [M-3H]³⁻.

EXEMPLO 14

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método O (rendimento = 68%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm), δ: 5,43 (d, 1H, J = 3,8 Hz, H-1), 5,33 (d, 1H, J = 3,8 Hz, H-1), 4,95 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,89 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1), 4,71 (d, 1H, H-1).

ESI-MS, modo negativo, *m/z*: 955,6 [M+3DBA-5H]²⁻, 550,6 [M-3H]³⁻.

EXEMPLO 15

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método P (rendimento = 88%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm), δ: 5,43 (d, 1H, J = 3,3 Hz, H-1 Glc^{III}), 5,33 (d, 1H, J = 3,7 Hz, H-1 Glc^V), 4,94 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,89 (d, 1H, J = 3,5 Hz, H-1 Glc^I), 4,70 (1H, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, *m/z*: 881,1 [M+2DBA-4H]²⁻, 816,5 [M+DBA-3H]²⁻, 500,9 [M-3H]³⁻.

EXEMPLO 16

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método Q (rendimento = 90%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm), δ: 5,43 (d, 1H, J = 3,5 Hz, H-1

Glc^{III}), 5,33 (d, 1H, J = 3,7 Hz, H-1 Glc^V), 4,94 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,86 (d, 1H, J = 3,8 Hz, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 881,1 [M+2DBA-4H]²⁻, 816,5 [M+DBA-3H]²⁻, 500,9 [M-3H]³⁻.

5

EXEMPLO 17

Este exemplo foi preparado de acordo com a preparação 14 (composto 157).

EXEMPLO 18

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método O (rendimento = 94%).

¹H NMR (400 MHz, D₂O, ppm), δ : 5,52 (d, 1H, J = 3,4 Hz, H-1), 5,32 (d, 1H, J = 3,2 Hz, H-1), 5,23 (s, 1H, J = 1,0 Hz, H-1 ManUA^{II}), 5,09 (d, 1H, J = 3,5 Hz, H-1), 4,70 (d, 1H, J = 7,6 Hz, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1140,9 [M+3DBA-5H]²⁻, 1075,8 [M+2DBA-4H]²⁻.

COMPOSTOS DERIVADOS DOS MODELOS 5S

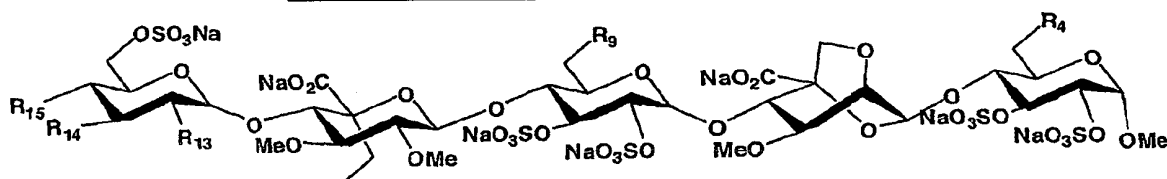


TABELA 5

Composto	R ₁₃ /R ₁₄ /R ₁₅	R ₉	R ₄
19	OBn	OAc	OAc
20	OBn	O-hexanoil	O-hexanoil
21	OBn	OBn	OBn
22	OBn	OMe	OMe
23	OBn	OEt	OEt
24	OBn	OBu	OBu

Composto	R ₁₃ /R ₁₄ /R ₁₅	R ₉	R ₄
25	OBn	O-hexil	O-hexil
26	OBn	O-(3-fenilpropil)	O-(3-fenilpropil)
27	OBn	O-octil	Ooctil
28	OMe	O-(4,4,4-trifluorobutil)	O-(4,4,4-trifluorobutil)
29	OBn	OH	OH
30	OMe	N ₃	N ₃
31	OMe	NH ₂	NH ₂
32	OMe	NHDOCA	NHDOCA
33	OMe	NHSNAD	NHSNAD
34	OMe	NH(3,5-bis(trifluorometil)benzoil)	NH(3,5-bis(trifluorometil)benzoil)
35	OMe	NH(4-nitroxi)butanoil	NH(4-nitroxi)butanoil
36	OMe	OH	N ₃
37	OMe	OSO ₃ Na	N ₃
38	OMe	OSO ₃ Na	NH ₂
39	OMe	OSO ₃ Na	NH-hexanoil
40	OMe	OSO ₃ Na	NHDOCA
41	OMe	OSO ₃ Na	NHdodecanoil
42	OMe	OSO ₃ Na	NH(3,5-bis(trifluorometil)benzoil)
43	OMe	OSO ₃ Na	NH(3-ciclopentilpropanoil)
44	OMe	OSO ₃ Na	NH(Z-amidohecanoil)
45	OMe	OSO ₃ Na	NHSNAC
46	OMe	OSO ₃ Na	NHoleil

Composto	R ₁₃ /R ₁₄ /R ₁₅	R ₉	R ₄
47	OMe	OSO ₃ Na	NH(3-fenilpropanoil)
48	OMe	OSO ₃ Na	NHaraquidoil
49	OMe	OSO ₃ Na	NHniflúmico
50	OMe	OSO ₃ Na	NH(4-nitroxi)butanoil
51	OMe	N ₃	OH
52	OMe	N ₃	OSO ₃ Na
53	OMe	NHDOCA	OSO ₃ Na
54	OMe	NHSNAD	OSO ₃ Na
55	OMe	NH(3,5-bis(trifluorometil)benzoil)	OSO ₃ Na
56	OMe	NH-hidrocinaoil	OSO ₃ Na
57	OMe	NH(Z-amidohexanoil)	OSO ₃ Na
58	OMe	NH(3-ciclopentilpropanoil)	OSO ₃ Na
59	OMe	NH-hexanoil	OSO ₃ Na
60	OMe	NH(amino-hexanoil)	OSO ₃ Na

EXEMPLO 19

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método P (rendimento: 76%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm), δ: 5,42 (d, 1H, J = 3,4 Hz, H-1), 5,08 (d, 1H, J = 7,6 Hz, H-1), 5,02 (s, 1H, H-1), 4,92 (d, 1H, J = 2,9 Hz, H-1), 4,82 (d, 1H, J = 3,2 Hz, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z: 1045,7 [M+3DBA-5H]²⁻.

EXEMPLO 20

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método P (rendimento: 73%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm), δ: 5,36 (d, 1H, J = 2,7 Hz, H-

1), 5,32 (s, 1H, H-1), 5,16 (d, 1H, J = 2,5 Hz, H-1), 4,91 (d, 1H, J = 2,7 Hz, H-1), 4,71 (d, 1H, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1101,7 $[M+3DBA-5H]^{2-}$, 691,4 $[M+2DBA-5H]^{3-}$.

5

EXEMPLO 21

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método R (rendimento: 65%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm), δ : 5,35 (d, 1H, J = 3,4 Hz, H-1), 5,27 (s, 1H, H-1), 5,18 (d, 1H, J = 3,0 Hz, H-1), 4,95 (d, 1H, J = 3,7 Hz, H-1).

10

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1030,1 $[M+2DBA-4H]^{2-}$, 965,0 $[M+DBA-3H]^{2-}$.

EXEMPLO 22

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método R (rendimento: 63%).

15

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm), δ : 5,29 (d, 1H, J = 7,6 Hz, H-1), 5,16 (s amplo, 1H, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 953,6 $[M+2DBA-4H]^{2-}$, 889,0 $[M+DBA-3H]^{2-}$.

EXEMPLO 23

20

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método R (rendimento: 53%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm), δ : 5,38 (s amplo, 1H, H-1), 5,25 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 5,18 – 5,11 (m, 1H, H-1), 4,92 (d, 1H, J = 3,8 Hz, H-1), 4,65 (s amplo, 1H, H-1).

25

ESI-MS, modo negativo, m/z : 967,5 $[M+2DBA-4H]^{2-}$, 902,9 $[M+DBA-3H]^{2-}$.

EXEMPLO 24

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método R

(rendimento: 28%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm), δ : 5,38 (bs, 1H, H-1), 5,25 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 5,18 – 5,11 (m, 1H, H-1), 4,92 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz, H-1), 4,65 (s amplo, 1H, H-1).

5 ESI-MS, modo negativo, m/z : 995,6 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 931,0 $[\text{M}+\text{DBA}-3\text{H}]^{2-}$.

EXEMPLO 25

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método R (rendimento: 74%).

10 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm), δ : 5,42 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-1 Glc^{III}), 5,30 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 5,19 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, H-1), 4,94 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, H-1), 4,71 – 4,65 (m, 1H, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1023,7 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 959,0 $[\text{M}+\text{DBA}-3\text{H}]^{2-}$.

EXEMPLO 26

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método R (rendimento: 38%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm), δ : 5,42 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz, H-1), 5,17 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz, H-1), 4,95 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz, H-1).

20 ESI-MS, modo negativo, m/z : 1057,8 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 993,2 $[\text{M}+\text{DBA}-3\text{H}]^{2-}$.

EXEMPLO 27

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método R (rendimento: 5%).

25 ESI-MS, modo negativo, m/z : 1052,3 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 992,8 $[\text{M}+\text{DBA}-3\text{H}]^{2-}$, 714,7 $[\text{M}-3\text{H}]^{3-}$.

EXEMPLO 28

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método R

(rendimento: 83%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm), δ : 5,43 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-1 Glc^{III}), 5,15 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, H-1), 4,98 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,90 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, H-1), 4,66 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, H-1 Glc^{IV}).

5 ESI-MS, modo negativo, m/z : 902,7 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 838,1 $[\text{M}+\text{DBA}-3\text{H}]^{2-}$, 773,5 $[\text{M}-2\text{H}]^{2-}$.

EXEMPLO 29

Este exemplo foi preparado de acordo com a preparação 14 (composto 158).

EXEMPLO 30

Este exemplo foi preparado de acordo com a preparação 14 (composto 163).

EXEMPLO 31

15 Este exemplo foi preparado a partir do Exemplo 30 de acordo com o Método T (rendimento: 94%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,46 – 5,40 (m, 2H, H-1 Glc^{III}, H-1 ManUA^{II}), 5,31 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1 Glc^V), 5,12 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz, H-1 Glc^I), 4,62 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 695,3 $[\text{M}-2\text{H}]^{2-}$.

EXEMPLO 32

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método O (rendimento = 76%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,53 – 5,47 (m, 2H, H-1), 5,38 (bs, 1H, H-1), 5,12 (s, 1H, H-1), 4,63 – 4,48 (m, 1H, H-1).

25 ESI-MS, modo negativo, m/z : 831,7 $[\text{M}+\text{DBA}-4\text{H}]^{3-}$, 788,6 $[\text{M}-3\text{H}]^{3-}$.

EXEMPLO 33

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método O (rendimento = 93%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,49 (s, 1H, H-1), 5,41 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1), 5,36 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1), 5,11 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1), 4,60 – 4,55 (m, 1H, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1114,3 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 656,4 $[\text{M}-3\text{H}]^{3-}$.

EXEMPLO 34

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método Q (rendimento = 86%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,50 (s, 1H, H-1), 5,44 (d, 1H, J = 3,4 Hz, H-1), 5,38 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1), 5,11 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1064,7 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 1000,1 $[\text{M}+\text{DBA}-3\text{H}]^{2-}$, 623,3 $[\text{M}-3\text{H}]^{3-}$.

EXEMPLO 35

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método O (rendimento: 93%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,43 (bs, 1H, H-1), 5,36 (d, 1H, J = 3,2 Hz, H-1), 3,09 (d, 1H, J = 3,8 Hz, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 955,7 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 891,1 $[\text{M}+\text{DBA}-3\text{H}]^{2-}$.

EXEMPLO 36

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método H (rendimento: 73%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,51 (d, 1H, J = 3,8 Hz, H-1 Glc^{III}), 5,49 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 5,42 (d, 1H, J = 3,5 Hz, H-1 Glc^V), 5,20 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1 Glc^I), 4,87 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 838,0 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 773,4 $[\text{M}+\text{DBA}-3\text{H}]^{2-}$, 708,8 $[\text{M}-2\text{H}]^{2-}$, 515,3 $[\text{M}+\text{DBA}-4\text{H}]^{3-}$, 472,3 $[\text{M}-3\text{H}]^{3-}$.

EXEMPLO 37

Este exemplo foi preparado de acordo com a preparação 14 (composto 161).

EXEMPLO 38

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método T (rendimento: 93%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,44 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 5,40 (d, 1H, J = 3,3 Hz, H-1), 5,34 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1), 5,11 (d, 1H, J = 3,4 Hz, H-1), 4,60 (d, 1H, J = 7,9 Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 865,1 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 800,5 $[\text{M}+\text{DBA}-3\text{H}]^{2-}$.

EXEMPLO 39

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método P (rendimento: 73%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,36 – 5,32 (m, 2H, H-1 Glc^{III}, H-1 ManUA^{II}), 5,27 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1 Glc^V), 4,97 (d, 1H, J = 3,7 Hz, H-1 Glc^I), 4,52 (d, 1H, J = 8,2 Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 978,6 $[\text{M}+3\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$, 914,1 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$.

EXEMPLO 40

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método O (rendimento: 84%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,53 – 5,47 (m, 2H, H-1 Glc^{III}, H-1 ManUA^{II}), 5,44 (d, 1H, J = 3,5 Hz, H-1 Glc^V), 5,13 (d, 1H, J = 3,5 Hz, H-1 Glc^I), 4,69 (d, 1H, J = 8,0 Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1238,6 $[\text{M}+4\text{DBA}-6\text{H}]^{2-}$, 1174,0 $[\text{M}+3\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$.

EXEMPLO 41

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método P

(rendimento: 81%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,55 – 5,47 (m, 2H, H-1 Glc^{III}, H-1 ManUA^{II}), 5,44 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz, H-1 Glc^V), 5,14 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, H-1 Glc^I), 4,70 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1020,8 $[\text{M}+3\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$, 956,2 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 551,0 $[\text{M}-3\text{H}]^{3-}$.

EXEMPLO 42

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método Q (rendimento: 91%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,54 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 5,44 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-1 Glc^V), 5,16 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, H-1 Glc^I), 4,69 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-1 Glc^{IV}), 5,52 – 5,49 (m, 1H, H-1 Glc^{III}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1049,7 $[\text{M}+3\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$, 985,1 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$.

EXEMPLO 43

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método Q (rendimento: 73%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,53 – 5,48 (m, 2H, H-1 ManUA^{II}, H-1 Glc^{III}), 5,44 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-1 Glc^V), 5,13 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-1 Glc^I), 4,69 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 991,8 $[\text{M}+3\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$, 927,1 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$.

EXEMPLO 44

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método O (rendimento: 88%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,41 – 5,33 (m, 2H, H-1), 5,31 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz, H-1), 4,99 (d, 1H, H-1), 4,56 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1117,9 $[\text{M}+4\text{DBA}-6\text{H}]^{2-}$, 1053,3

$[M+3DBA-5H]^{2-}$, 988,7 $[M+2DBA-4H]^{2-}$.

EXEMPLO 45

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método O (rendimento: 79%).

5 ^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,46 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1 Glc^{III}), 5,44 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 5,39 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz, H-1 Glc^V), 5,09 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-1 Glc^I), 4,65 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1125,4 $[M+4DBA-6H]^{2-}$, 1060,3 $[M+3DBA-5H]^{2-}$.

10

EXEMPLO 46

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método P (rendimento: 88%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,48 – 5,41 (m, 3H, H-1), 5,39 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-1), 5,09 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-1).

15

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1126,9 $[M+4DBA-6H]^{2-}$, 1061,8 $[M+3DBA-5H]^{2-}$, 621,4 $[M+DBA-4H]^{3-}$, 578,3 $[M-3H]^{3-}$.

EXEMPLO 47

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método Q (rendimento: 99%).

20

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,46 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1 Glc^{III}), 5,40 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz, H-1 Glc^V), 5,37 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 5,02 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1 Glc^I), 4,65 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 995,8 $[M+3DBA-5H]^{2-}$, 931,2 $[M+2DBA-4H]^{2-}$.

25

EXEMPLO 48

A uma solução de ácido araquidônico (3,2 mg, 2 eq./pentassacarídeo) em DMF anidro (0,380 mL) foi adicionado TBTU (1-bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazólio 3-óxido tetrafluoroborato, 3,4 mg,

2 eq./ pentassacarídeo) e diisopropilamina (53 μL , 2 eq./ pentassacarídeo). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e 45 minutos. Esta solução foi então adicionada em uma solução de pentassacarídeo (1 equivalente molar) em DMF anidro (0,2 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 19 horas. Após este tempo, 10 gotas de uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 foram adicionadas. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Ela foi então filtrada e a solução foi colocada diretamente sobre uma coluna Sephadex LH-20 (370 mL) balanceada com DMF, para fornecer o pentassacarídeo acilado.

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,40 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz, H-1), 5,08 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz, H-1), 4,65 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1072,8 $[\text{M}+3\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$, 1008,2 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 585,6 $[\text{M}-3\text{H}]^{3-}$.

EXEMPLO 49

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método O (rendimento: 96%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,49 (s, 1H, H-1), 5,46 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz, H-1), 5,40 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz, H-1), 5,08 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-1), 4,65 (d, 1H, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1061,8 $[\text{M}+3\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$, 621,4 $[\text{M}+\text{DBA}-4\text{H}]^{3-}$, 578,3 $[\text{M}-3\text{H}]^{3-}$.

EXEMPLO 50

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método O (rendimento: 66%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,53 – 5,45 (m, 2H, H-1), 5,43 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, H-1 Glc^V), 5,16 – 5,10 (m, 1H, H-1), 4,69 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 995,2 $[\text{M}+3\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$, 930,6

$[M+2DBA-4H]^{2-}$.

EXEMPLO 51

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método H (rendimento: 70%).

5 ^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,24 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-1 Glc^{III}), 5,18 (s, 1H, H-1), 5,11 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1 Glc^V), 4,91 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1 Glc^I), 4,42 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 838,0 $[M+2DBA-4H]^{2-}$, 773,4 $[M+DBA-3H]^{2-}$.

10

EXEMPLO 52

Este exemplo foi preparado de acordo com a preparação 14 (composto 162).

EXEMPLO 53

15 Este exemplo foi preparado de acordo com o Método O (rendimento: 78%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,53 – 5,47 (m, 2H, H-1 ManUA^{II}, H-1 Glc^{III}), 5,38 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz, H-1 Glc^V), 5,18 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1 Glc^I), 4,59 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1174,0 $[M+3DBA-5H]^{2-}$, 695,8 $[M+DBA-4H]^{3-}$.

20

EXEMPLO 54

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método O (rendimento: 76%).

25 ^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,50 – 5,45 (m, 2H, H-1), 5,38 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz, H-1), 5,16 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1074,3 $[M+3DBA-5H]^{2-}$, 1009,7 $[M+2DBA-4H]^{2-}$, 629,7 $[M+DBA-4H]^{3-}$.

EXEMPLO 55

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método Q (rendimento: 60%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,52 – 5,44 (m, 2H, H-1), 5,40 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-1), 5,16 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, H-1 Glc^I), 4,63 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1049,7 $[\text{M}+3\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$, 613,3 $[\text{M}+\text{DBA}-4\text{H}]^{3-}$.

EXEMPLO 56

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método Q (rendimento: 80%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,48 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 5,43 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz, H-1 Glc^I), 5,40 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz, H-1 Glc^V), 5,17 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1 Glc^{III}), 4,50 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 995,7 $[\text{M}+3\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$, 931,1 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$.

EXEMPLO 57

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método O (rendimento: 68%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,41 – 5,37 (m, 2H, H-1), 5,29 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz, H-1), 5,08 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz, H-1), 5,03 (s, 1H, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1053,2 $[\text{M}+3\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$, 988,6 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 615,7 $[\text{M}+\text{DBA}-4\text{H}]^{3-}$.

EXEMPLO 58

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método Q (rendimento: 67%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,47 – 5,43 (m, 2H, H-1), 5,37 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz, H-1), 5,13 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 991,7 $[\text{M}+3\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$, 574,7

[M+DBA-4H]³⁻.

EXEMPLO 59

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método P (rendimento: 45%).

5 ¹H NMR (400 MHz, D₂O, ppm), δ: 5,47 – 5,43 (m, 2H, H-1), 5,37 (d, 1H, J = 3,5 Hz, H-1), 5,13 (d, 1H, J = 3,2 Hz, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z: 978,7 [M+3DBA-5H]²⁻, 914,1 [M+2DBA-4H]²⁻, 849,5 [M+DBA-3H]²⁻.

EXEMPLO 60

10 Este exemplo foi preparado de acordo com o Método T (rendimento: 96%).

¹H NMR (400 MHz, D₂O, ppm), δ: 5,51 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 5,49 (d, 1H, J = 3,4 Hz, H-1 Glc^{III}), 5,40 (d, 1H, J = 3,4 Hz, H-1 Glc^V), 5,17 (d, 1H, J = 3,4 Hz, H-1 Glc^I), 4,60 (d, 1H, J = 8,1 Hz, H-1 Glc^{IV}).

15 ESI-MS, modo negativo, m/z: 921,6 [M+2DBA-4H]²⁻.

O-ALQUIL/ FAMÍLIA NHR: R14, R15 = O-ALQUIL/ O-ARILALQUIL, R13: NHR''

COMPOSTOS DERIVADOS DOS MODELOS 4S

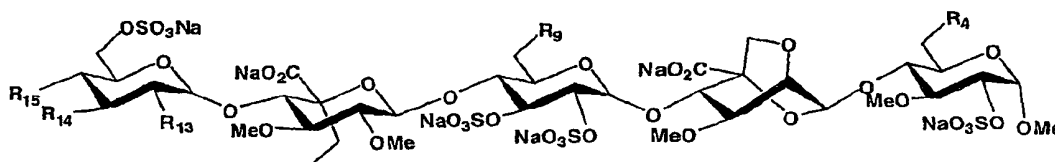


TABELA 6

Composto	R ₁₃ /R ₁₄ /R ₁₅	R ₁₃	R ₉	R ₄
61	OBn	N ₃	OH	OH
62	OBu	N ₃	OH	OH
63	OMe	N ₃	OH	OH
64	OH ₆	N ₃	OH	OH
65	OBu	NH ₂	OH	OH
66	OBu	NHDOCA	OH	OH

Composto	R ₁₃ /R ₁₄ /R ₁₅	R ₁₃	R ₉	R ₄
67	OBu	NH(Z-amino)hexanoil	OH	OH
68	OBu	NHSNAD	OH	OH
69	OBu	NHoleil	OH	OH
70	OBu	NH(3-ciclopentilpropa noil)	OH	OH
71	OBu	NHhidrocinamoil	OH	OH
72	OPhPr	N ₃	OH	OH
73	OBu	N ₃	OSO ₃ Na	N ₃
74	OBu	NHDOCA	OSO ₃ Na	NHDOCA
75	OBu	NH(3,5-bis(trifluorometil) benzoil)	OSO ₃ Na	NH(3,5-bis(trifluorometil) benzoil)
76	OBu	NHhidrocinamoil	OSO ₃ Na	NHhidrocinamoil
77	OBu	NHDOCA	NHDOCA	OSO ₃ Na
78	OBu	N ₃	N ₃	OSO ₃ Na
79	OBu	NHSNAD	NHSNAD	OSO ₃ Na
80	OBu	NH(3,5-bis(trifluorometil) benzoil)	NH(3,5-bis(trifluorometil) benzoil)	OSO ₃ Na
81	OBu	NH(Z-amino)hexanoil	NH(Z-amino)hexanoil	OSO ₃ Na
82	OBn	N ₃	OSO ₃ Na	OSO ₃ Na
83	OBu	N ₃	OSO ₃ Na	OSO ₃ Na
84	OHex	N ₃	OSO ₃ Na	OSO ₃ Na

Composto	R ₁₃ /R ₁₄ /R ₁₅	R ₁₃	R ₉	R ₄
85	OMe	N ₃	OSO ₃ Na	OSO ₃ Na
86	OBu	N(CH ₃) ₂	OSO ₃ Na	OSO ₃ Na
87	OH _{ex}	NH ₂	OSO ₃ Na	OSO ₃ Na
88	OH _{ex}	NHDOCA	OSO ₃ Na	OSO ₃ Na

EXEMPLO 61

Este exemplo foi preparado de acordo com a preparação 14 (composto 150).

EXEMPLO 62

5 Este exemplo foi preparado de acordo com a preparação 14 (composto 151).

EXEMPLO 63

Este exemplo foi preparado de acordo com a preparação 14 (composto 152).

10

EXEMPLO 64

Este exemplo foi preparado de acordo com a preparação 14 (composto 153).

EXEMPLO 65

15 Este exemplo foi preparado de acordo com o Método T (rendimento = 84%).

¹H NMR (400 MHz, D₂O, ppm), δ: 5,42 (d, 1H, J = 3,7 Hz, H-1 Glc^{III}), 5,06 (d, 1H, J = 7,6 Hz, H-1 Glc^{IV}), 5,02 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,92 (d, 1H, J = 3,5 Hz, H-1), 4,84 (d, 1H, J = 3,3 Hz, H-1).

ESI-MS, modo negativo, *m/z*: 697,9 [M-2H]²⁻, 464,9 [M-3H]³⁻.

20

EXEMPLO 66

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método O (rendimento = 74%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm), δ: 5,51 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1

Glc^{III}), 5,16 (d, 1H, J = 8,1 Hz, H-1 Glc^{IV}), 5,10 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 5,01 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1 Glc^I), 4,91 (d, 1H, J = 3,6 Hz, H-1 Glc^V)

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1071,4 [M+2DBA-4H]²⁻, 1006,3 [M+DBA-3H]²⁻.

5

EXEMPLO 67

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método O (rendimento = 84%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm), δ : 5,42 (d, 1H, J = 3,5 Hz, H-1 Glc^{III}), 5,08 (d, 1H, J = 7,6 Hz, H-1 Glc^{IV}), 5,02 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,93 (d, 1H, J = 3,0 Hz, H-1), 4,82 (d, 1H, J = 3,1 Hz, H-1).

10

ESI-MS, modo negativo, m/z : 950,8 [M+2DBA-4H]²⁻, 886,2 [M+DBA-3H]²⁻.

EXEMPLO 68

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método O (rendimento = 77%).

15

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm), δ : 5,42 (d, 1H, J = 3,8 Hz, H-1), 5,06 (d, 1H, J = 7,7 Hz, H-1), 5,02 (s, 1H, H-1), 4,93 (d, 1H, J = 3,3 Hz, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 971,8 [M+2DBA-4H]²⁻, 907,2 [M+DBA-3H]²⁻, 561,4 [M-3H]³⁻.

20

EXEMPLO 69

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método P (rendimento = 95%).

25

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD 5 ppm), δ : 5,42 (d, 1H, J = 3,4 Hz, H-1), 5,06 (d, 1H, J = 8,1 Hz, H-1), 5,02 (s, 1H, H-1), 4,94 (d, 1H, J = 3,4 Hz, H-1), 4,83 (d, 1H, J = 3,4 Hz, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 959,4 [M+2DBA-4H]²⁻, 894,8 [M+DBA-3H]²⁻, 553,1 [M-3H]³⁻.

EXEMPLO 70

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método Q (rendimento: 77%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,49 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-1), 5,46 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz, H-1), 5,25 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,80 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-1 Glc^{IV}), 3,06 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 889,2 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 824,6 $[\text{M}+\text{DBA}-3\text{H}]^{2-}$.

EXEMPLO 71

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método Q (rendimento: 71%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,41 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz, H-1), 5,05 – 4,99 (m, 2H, H-1), 4,92 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1), 4,80 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 829,6 $[\text{M}+\text{DBA}-3\text{H}]^{2-}$.

EXEMPLO 72

Este exemplo foi preparado de acordo com a preparação 14 (composto 158).

EXEMPLO 73

Este exemplo foi preparado de acordo com a preparação 14 (composto 160).

EXEMPLO 74

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método O (rendimento: 77%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm), δ : 5,44 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz, H-1), 4,96 – 4,86 (m, 3H, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 859,8 $[\text{M}+\text{DBA}-4\text{H}]^{3-}$, 816,7 $[\text{M}-3\text{H}]^{3-}$.

EXEMPLO 75

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método Q (rendimento: 92%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm), δ : 5,47 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-1), 5,08 – 5,03 (m, 2H, H-1), 4,93 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz, H-1), 4,87 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 694,4 $[\text{M}+\text{DB A}-4\text{H}]^{3-}$, 651,4 $[\text{M}-3\text{H}]^{3-}$.

EXEMPLO 76

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método Q (rendimento: 88%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm), δ : 5,46 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1), 4,99 – 4,86 (m, 4H, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1063,9 $[\text{M}+3\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$, 998,8 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$.

EXEMPLO 77

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método O (rendimento = 87%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm), δ : 5,40 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, H-1), 5,13 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 5,01 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-1 Glc^{IV}), 4,93 – 4,88 (m, 2H, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 859,8 $[\text{M}+2\text{DB A}-5\text{H}]^{3-}$, 816,7 $[\text{M}-3\text{H}]^{3-}$.

EXEMPLO 78

Este exemplo foi preparado de acordo com a preparação 14 (composto 157).

EXEMPLO 79

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método O (rendimento: 86%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm), δ : 5,45 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, H-1), 5,11 (s, 1H, H-1), 4,91 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1156,4 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 727,2 $[\text{M}+\text{DBA}-4\text{H}]^{3-}$.

EXEMPLO 80

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método Q (rendimento: 97%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm), δ : 5,37 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz, H-1), 5,11 – 5,04 (m, 2H, H-1), 4,93 – 4,85 (m, 2H, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1106,7 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$.

EXEMPLO 81

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método O (rendimento: 88%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,50 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz, H-1), 5,26 (s, 1H, H-1), 5,09 – 5,00 (m, 2H, H-1), 4,97 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1114,3 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 699,4 $[\text{M}+\text{DBA}-4\text{H}]^{3-}$, 656,0 $[\text{M}-3\text{H}]^{3-}$.

EXEMPLO 82

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método S (rendimento: 80%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,46 – 5,37 (m, 2H, H-1), 5,10 (s, 1H, H-1), 4,91 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, H-1), 4,68 (1H, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1083,3 $[\text{M}+4\text{DBA}-6\text{H}]^{2-}$, 1018,7 $[\text{M}+3\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$, 954,1 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 592,6 $[\text{M}+\text{DBA}-4\text{H}]^{3-}$.

EXEMPLO 83

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método S (rendimento: 94%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm), δ : 5,45 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz, H-1 Glc^{III}), 5,37 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz, H-1 Glc^V), 5,10 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,92 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1 Glc^I), 4,70 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 984,7 $[\text{M}+3\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$, 920,1 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$.

EXEMPLO 84

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método S (rendimento: 95%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm), δ : 5,41 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz, H-1 Glc^{III}), 5,33 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz, H-1), 5,07 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,89 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, H-1), 4,67 (d, 1H, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1077,3 $[\text{M}+4\text{DBA}-6\text{H}]^{2-}$, 1012,8 $[\text{M}+3\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$, 948,2 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$.

EXEMPLO 85

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método S (rendimento: 97%)

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm), δ : 5,43 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz, H-1 Glc^{III}), 5,36 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1 Glc^V), 5,22 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 5,01 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-1 Glc^I), 4,62 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 943,1 $[\text{M}+3\text{DBA}-5\text{H}]^{2-}$, 878,5 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 541,9 $[\text{M}+\text{DBA}-4\text{H}]^{3-}$.

EXEMPLO 86

Uma solução de pentassacarídeo (7,4 mg, 4,3 mmol) em metanol (0,74 mL) foi agitada sob hidrogênio na presença de catalisador de Pd a 10%/C (3,7 mg) e formaldeído 37% (48 μL , 150 eq) por 48 horas e filtrada através da membrana milipore PTFE. A solução foi concentrada para fornecer o pentassacarídeo hidrogenolizado (7,0 mg, rendimento: 93%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm), δ : 5,45 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz, H-1 Glc^{III}), 3,43 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1 Glc^V), 3,09 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,90 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-1 Glc^I), 4,85 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 921,1 $[\text{M}+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$.

EXEMPLO 87

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método T

(rendimento: 99%).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 935,2 $[M+2\text{DBA}-4\text{H}]^{2-}$, 870,6 $[M+\text{DBA}-3\text{H}]^{2-}$.

EXEMPLO 88

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método O (rendimento: 67%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm), δ : 5,44 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, H-1 Glc^I), 5,09 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 4,95 – 4,88 (m, 3H, H-1 Glc^{III}, H-1 Glc^{IV}, H-1 Glc^V).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 786,0 $[M+2\text{DBA}-5\text{H}]^{3-}$, 742,9 $[M+\text{DBA}-4\text{H}]^{3-}$.

COMPOSTOS DERIVADOS DOS MODELOS 5S

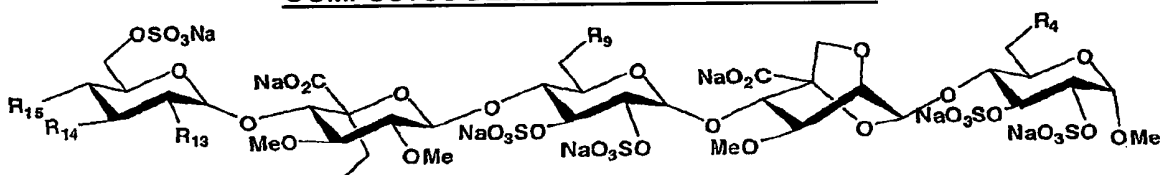


TABELA 7

Exemplo	R ₁₄ /R ₁₅	R ₁₃	R ₉	R ₄
89	OBn	N ₃	OSO ₃ Na	OSO ₃ Na
90	OH	NHdecanoil	OSO ₃ Na	OSO ₃ Na
91	OH	NH ₂	OSO ₃ Na	OSO ₃ Na
92	OH	NHhexanoil	OSO ₃ Na	OSO ₃ Na

EXEMPLO 89

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método S (rendimento: 78%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,41 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz, H-1 Glc^{III}), 5,38 (s, 1H, H-1 ManUA^{II}), 5,33 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1 Glc^V), 5,04 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz, H-1 Glc^I).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1063,7 $[M+4\text{DBA}-6\text{H}]^{2-}$, 999,1

$[M+3DBA-5H]^{2-}$, 934,4 $[M+2DBA-4H]^{2-}$.

EXEMPLO 90

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método P (rendimento: 59%).

5 ^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,50 – 5,38 (m, 2H, H-1), 5,14 – 5,04 (m, 3H, H-1).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1091,7 $[M+4DBA-6H]^{2-}$, 1027,1 $[M+3DBA-5H]^{2-}$, 962,5 $[M+2DBA-4H]^{2-}$.

EXEMPLO 91

10 Este exemplo foi preparado de acordo com o Método T (rendimento: 99%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,55 – 5,44 (m, 2H, H-1 ManUA^{II}, H-1 Glc^{III}), 5,31 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz, H-1 Glc^V), 5,17 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1 Glc^I), 4,92 (d, 1H, $J = 7,25$ Hz, H-1 Glc^{IV}).

15 ESI-MS, modo negativo, m/z : 949,0 $[M+3DBA-5H]^{2-}$, 884,4 $[M+2DBA-4H]^{2-}$.

EXEMPLO 92

Este exemplo foi preparado de acordo com o Método P (rendimento: 57%).

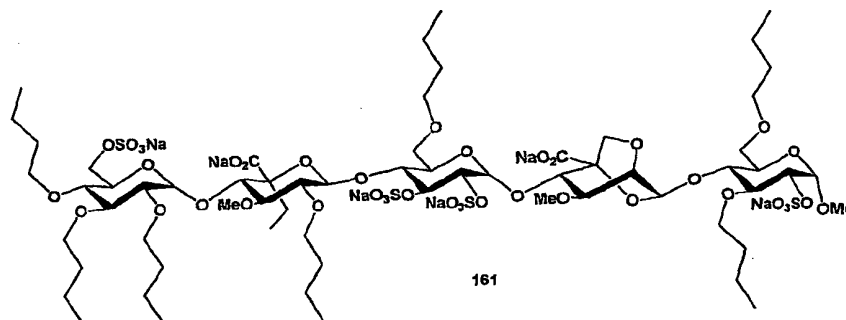
20 ^1H NMR (400 MHz, D_2O , ppm), δ : 5,57 – 5,50 (m, 2H, H-1), 5,21 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, H-1), 5,18 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H-1), 5,03 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, H-1 Glc^{IV}).

ESI-MS, modo negativo, m/z : 1063,7 $[M+4DBA-6H]^{2-}$, 999,1 $[M+3DBA-5H]^{2-}$, 934,4 $[M+2DBA-4H]^{2-}$.

25 **EXEMPLO 93**

SÍNTESE DO O-(2,3,4-TRI-O-BUTIL-6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(ÁCIDO 2-O-BUTIL-5-C-ETIL-3-O-RNETIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURONICO)-(1→4)-O-(6-O-BUTIL-2,3-DI-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,6-ANIDRO-5-C-

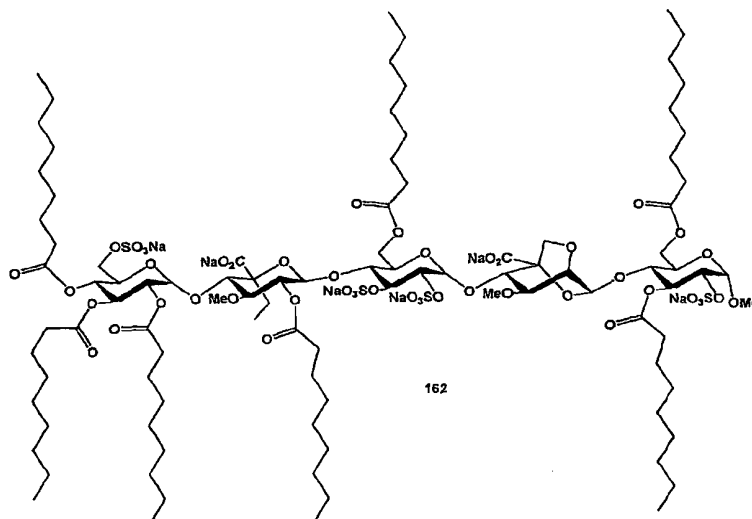
CARBOXI-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSIL)-(1→4)-3,6-DI-O-BUTIL-2-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA, SAL DE HEXASÓDIO 161



O pentassacarídeo 38 (10 mg, 7,2 μ mol) foi alquilado com 1-bromobutano de acordo com o 'Método C: Alquilação' para fornecer o pentassacarídeo 161 (10,4 mg, 81%), que possuía as seguintes propriedades: mudanças químicas nos prótons anoméricos: 5,42, 5,38, 5,15, 4,74 e 4,68 ppm; e MS (EST): massa química = 1.782,47; massa experimental = 1783,4.

EXEMPLO 94

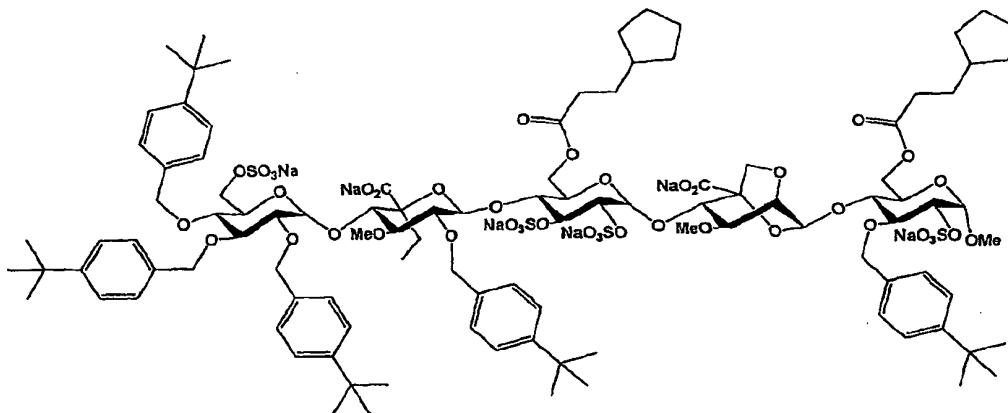
SÍNTESE DO 0-(2,3,4-TRI-O-NONANOIL-6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(ÁCIDO 5-C-ETIL-3-O-METIL-2-O-NONANOIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURÔNICO)-(1→4)-O-(6-O-NONANOIL-2,3-DI-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,6-ANIDRO-5-C-CARBOXI-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSIL)-(1→4)-3,6-DI-O-NONANOIL-2-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA, SAL DE HEXASÓDIO 162



O pentassacarídeo 38 (10 mg, 7,2 μ mol) foi acilado com cloreto de 2-nonanoíla de acordo com o 'Método D: Acilação' para fornecer o pentassacarídeo 162 (13,4 mg, 78%), que possuía as seguintes propriedades: mudanças químicas nos prótons anoméricos: 5,54, 5,52, 5,21, 4,86 e 4,72 ppm; e MS (EST): massa química = 2.370,87; massa experimental = 2.372,1.

EXEMPLO 95

SÍNTESE DO O-(6-O-SULFO-2,3,4-TRI-O-(4-TERC-BUTILBENZIL)-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(ÁCIDO 5-C-ETIL-3-O-METIL-2-O-(4-TERC-BUTILBENZIL)-B-D-GLUCOPIRANOSILURÔNICO)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(6-C-CICLOPENTANOPROPIONIL-2,3-DI-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2,6-ANIDRO-5-C-CARBOXI-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSIL)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-O-CICLOPENTANO PROPIONIL-2-O-SULFO-3-O-(4-TERC-BUTILBENZIL)-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA, SAL DE HEXASÓDIO 163



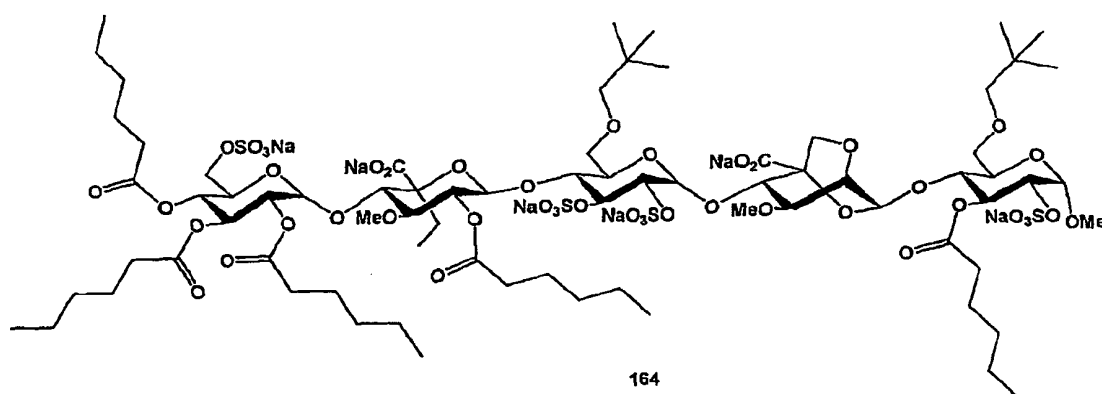
163

O pentassacarídeo 37 (19 mg, 10,1 μ mol) foi alquilado com cloreto de 4-*tert*-butilbenzil de acordo com 'Método C: Alquilação'. O composto resultante foi desililado do modo descrito em 'Método A: Desililação' e acilado com cloreto de ciclopentanopropionil de acordo com o 'Método D: Acilação' para fornecer o pentassacarídeo 163 (12,7 mg, 81%), que possuía as seguintes propriedades: mudanças químicas nos prótons anoméricos: 5,52, 5,48, 5,26, 4,89 e 4,68 ppm; e MS (EST): massa química = 2.230,82; massa experimental

= 2.231,9.

EXEMPLO 96

SÍNTESE DO O-(2,3,4-TRI-O-HEXANOIL-6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-
(ÁCIDO 5-C-ETIL-2-O-HEXANOIL-3-O-METIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURÔNICO)-(1→4)-
 5 O-(6-O-(2,2-DIMETILPROPIL)-2,3-DI-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1→4)-O-(2,6-
ANIDRO-5-C-CARBOXI-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSIL)-(1→4)-6-O-(2,2-
DIMETILPROPIL)-3-O-HEXANOIL-2-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA, SAL
DE HEXASÓDIO 164

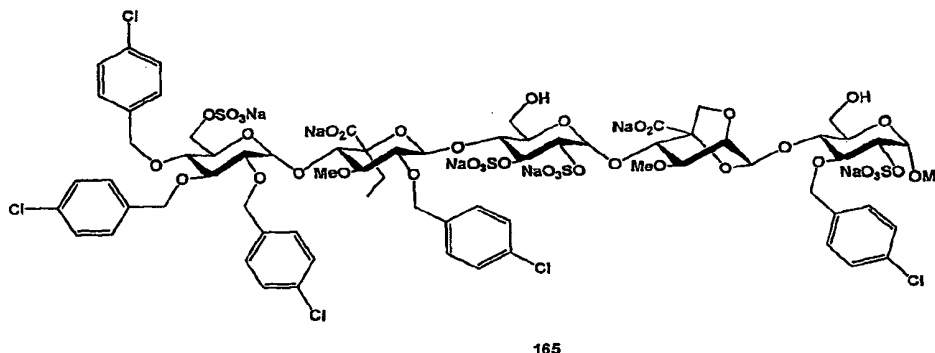


O pentassacarídeo 36 (18 mg, 9,1 μmol) foi alquilado com o 1-
 10 bromo-2,2-dimetilpropano de acordo com o 'Método C: Alquilação'. O composto
 resultante foi hidrogenolizado do modo conforme descrito em 'Método B:
 Hidrogenólise', e acilado com cloreto de hexanoíla de acordo com o 'Método D:
 Acilação' para fornecer o pentassacarídeo 164 (12,3 mg, 67%), que possuía as
 seguintes propriedades: mudanças químicas nos prótons anoméricos: 5,56,
 15 5,49, 5,26, 4,89 e 4,71 ppm; e MS (EST): massa química = 1.882,61; massa
 experimental = 1.883,7.

EXEMPLO 97

SÍNTESE DO O-(2,3,4-TRI-O-(4-CLOROBENZIL)-6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-
(1→4)-O-(ÁCIDO 2-O-(4-CLOROBENZIL)-5-C-ETIL-3-O-METIL-B-D-
 20 GLUCOPIRANOSILURÔNICO)-(1→4)-O-(2,3-DI-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-
(1→4)-O-(2,6-ANIDRO-5-C-CARBOXI-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSIL)-(1→4)-3-O-

(4-CLOROBENZIL)-2-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA, SAL DE
HEXASÓDIO 165.

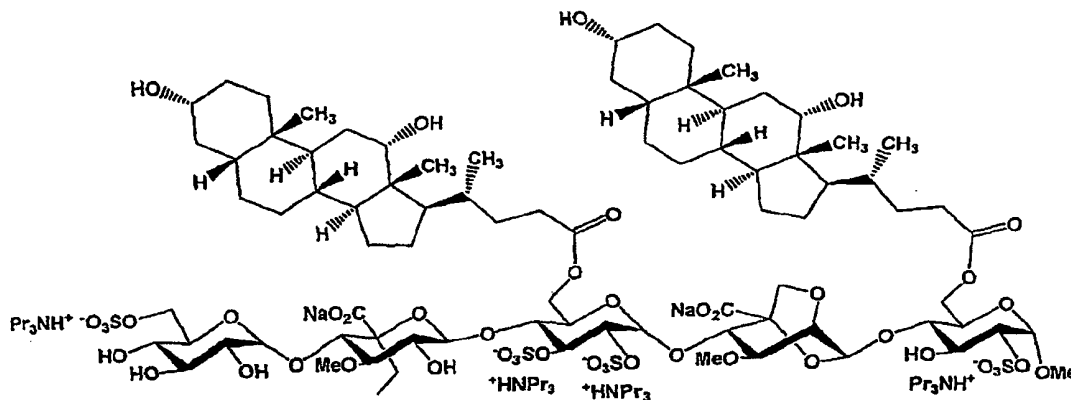


165

O pentassacarídeo 37 (16 mg, 8,6 μmol) foi alquilado com o cloreto de 4-clorobenzila de acordo com o 'Método C: Alquilação'. O composto resultante foi desililado do modo conforme descrito em 'Método A: Desililação, para fornecer o pentassacarídeo 165 (12,4 mg, 72%), que possuía as seguintes propriedades: mudanças químicas nos prótons anoméricos: 5,67, 5,62, 5,22, 4,89 e 4,64 ppm; e MS (EST): massa química = 2.010,07; massa experimental = 1.911,3.

EXEMPLO 98

10 **SÍNTESE DO O-(6-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(ÁCIDO 5-C-ETIL-3-O-METIL-B-D-GLUCOPIRANOSILURÔNICO)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(6-O-(DESOXICOLOIL)-2,3-DI-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSIL)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2,6-ANIDRO-5-C-CARBOXI-3-O-METIL-B-D-MANOPIRANOSIL)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-O-(DESOXICOLOIL)-2-O-SULFO-A-D-GLUCOPIRANOSÍDEO DE METILA, SAL DE DISSÓDIO E TETRA-TRIPROPIL AMÔNIO 166**



166

O pentassacarídeo 36 (18 mg, 9,1 μ mol) foi acilado com o cloreto de desoxicoloil de acordo com o 'Método D: Acilação'. O composto resultante foi hidrogenolizado do modo conforme descrito em 'Método B: Hidrogenólise'. O sal de sódio de pentassacarídeo resultante foi dissolvido em água e uma
 5 solução aquosa de cloreto de tripropil amônio (4 equivalentes) foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A solução foi então carregada no topo de uma coluna Sephadex G25F (50 mL) balanceada com água. As frações contendo o composto foram coletadas e concentradas para fornecer o complexo de pentassacarídeo - íon de tripropil amônio 166 (10,7 mg,
 10 45%), que possuía as seguintes propriedades: mudanças químicas nos prótons anoméricos: 5,68, 5,62, 5,22, 4,89 e 4,64 ppm; e MS (EST): massa química = 2.000,66; massa experimental = 2.001,7.

TESTES BIOLÓGICOS

Será entendido que uma variedade de testes é apropriada para
 15 testar a atividade biológica dos compostos da presente invenção. Entretanto, os métodos apropriados para o teste da atividade biológica dos compostos da presente invenção estão listados abaixo.

DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE DO ANTI-FATOR Xa DOS COMPOSTOS

Os valores IC_{50} dos compostos foram determinados por sua
 20 atividade do anti-fator Xa utilizando um kit Stachrom HP (Diagnostica Stago). Este teste foi realizado em um STA Compact (Diagnostica Stago).

A atividade do anti-fator Xa foi determinada do mesmo modo do que para o fondaparinux, que foi utilizado como padrão (vide abaixo).

1. Fondaparinux + AT (excesso) $\rightarrow$ [Fondaparinux • AT]

**2. [Fondaparinux • AT] + fXa (excesso) $\rightarrow$ [Fondaparinux • AT • fXa]
 + fXa (remanescente)**

3. Substrato cromogênico $\rightarrow$ Peptídeo + pNA

O fondaparinux foi analisado como um complexo com a

antitrombina presente na amostra. A concentração deste complexo era dependente da disponibilidade de AT. De modo a obter uma concentração mais constante de AT, a AT purificada foi adicionada ao plasma teste. O fator Xa (em excesso) foi neutralizado em proporção à quantidade de fondaparinux, que determinou a quantidade de complexo [fondaparinux.AT]. A quantidade remanescente de fXa hidrolisou o substrato cromogênico liberando, deste modo, o grupo cromofórico, pNA. A cor foi então lida fotometricamente a 405 nm.

QUANTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS NO PLASMA

A concentração plasmática no rato dos compostos (μg composto/mL de plasma) foi determinada por sua atividade do anti-fator Xa utilizando a atividade do fator Xa utilizando um kit Stachrom HP (Diagnostica Stago) conforme descrito acima. Este teste foi realizado em um STA Compact (Diagnostica Stago). Uma curva padrão específica foi formada anteriormente com cada composto que foi quantificado no plasma do rato.

EXEMPLO: QUANTIFICAÇÃO DO COMPOSTO NO PLASMA DO RATO E DETERMINAÇÃO DO PERFIL FARMACOCINÉTICO PARA A ADMINISTRAÇÃO ORAL E INTRAVENOSA

A concentração plasmática no rato dos compostos da presente invenção foi determinada pela atividade do anti fator Xa conforme descrito previamente.

Os compostos foram preparados em solução pronta para a administração oral e intravenosa, e as doses foram variadas. Em humanos, a administração oral é a via de administração preferida.

A farmacocinética dos compostos da presente invenção foi investigada em ratos fêmeas Wistar Han.

O sangue do rato (9 volumes) foi misturado com citrato de sódio (1 volume) e, de preferência, resfriado imediatamente em gelo para minimizar a liberação dos antagonistas de heparina das células sanguíneas. Logo depois da coleta, a amostra foi submetida a uma centrifugação a $3.000\times g$ por 10

minutos em baixa temperatura (o plasma é tipicamente estável por 24 horas na temperatura abaixo de 8° C) e armazenada em congelamento a -20° C.

A concentração plasmática no rato dos compostos (μg do composto/ mL de plasma) foi determinada por sua atividade do anti-fator Xa utilizando a atividade do fator Xa conforme descrito acima.

ESTUDO FARMACOCINÉTICO DOS COMPOSTOS COM INJEÇÃO INTRA DUODENAL

DIRETA

A Injeção Intra Duodenal Direta (DIDI) foi utilizada em ratos Wistar Han para estimar a capacidade dos compostos de cruzar a membrana intestinal.

Uma laparotomia foi realizada em ratos anestesiados em que o duodeno foi exposto de modo a injetar um composto diretamente no lúmen do intestino. Este método cirúrgico sem sobrevivência permitiu que o composto contornasse o estômago.

Os ratos foram colocados em seu lado caudal com seu abdome exposto e sua cabeça mantida para baixo da máscara facial. A temperatura do corpo foi mantida a 38° C. O pêlo foi removido em uma área cerca de 150% maior do que a área da incisão e os pêlos soltos devem ser espanados cuidadosamente de modo a evitar o deslocamento para dentro da incisão. O intestino foi exposto através de uma incisão abdominal da linha mediana utilizando uma lâmina #20 e a parte superior do intestino delgado, isto é, o duodeno, foi isolada. Um pequeno poro foi efetuado utilizando uma unidade de ponta fina de cauterização de 1 a 2 cm até o começo do duodeno e um cateter flexível foi passado dentro do buraco no lúmen do duodeno. Após o entubamento com o cateter flexível, o duodeno foi fechado pela grampear com um fórceps. Uma seringa contendo a solução da droga (2 mg/kg BW) foi colocada sobre o cateter flexível e o êmbolo da seringa foi lentamente comprimido liberando o material dentro do duodeno. Nesta etapa, um fecho de duas camadas é necessário, em que a parede do corpo foi fechada separadamente da pele pela utilização de uma sutura de seda #40.

Para coletar sangue na veia da cauda, um cateter descartável foi

inserido ao direcionar a agulha dentro da veia. O sangue foi coletado em tubos de citrato (1 vol de citrato/ 9 vol de sangue). Os seguintes esquemas gerais de amostragem do sangue foram comumente utilizados em DIDI: 0', 5', 15', 30', 60', 90' e 120'. Os plasmas foram coletados por centrifugação a 3500 rpm, 4° C e armazenados congelados a -20° C.

A concentração plasmática no rato dos compostos (μg de composto/ mL de plasma) foi determinada pela atividade de seu anti-fator Xa utilizando a atividade do fator Xa conforme descrito acima.

ESTABILIDADE GASTRO-INTESTINAL

O teste de estabilidade gastro-intestinal foi realizado em fluidos simulados e a quantificação foi realizada com o teste do anti-fator Xa conforme descrito acima. A composição do fluido reconstituído foi comparável ao fluido que poderia ser encontrado no estômago e no intestino dos mamíferos:

- Fluido Gástrico Simulado (SGF): NaCl 0,2%, HCl 0,7%, pepsina 0,32% em água, pH 1,2.

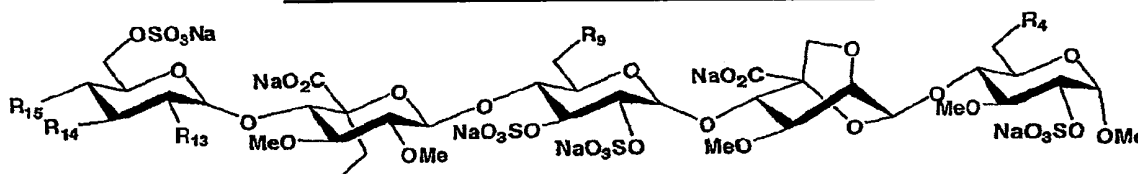
- Fluido Intestinal Simulado (SIF): KH_2PO_4 0,68%, NaOH 0,2 M, Pancreatina 1% em água, pH 7,5.

O estudo foi realizado a 37° C e as amostras foram obtidas como uma função de tempo a cada 30 minutos por um período de 3 horas. A reação foi parada ao adicionar 1 M de bicarbonato de sódio para atingir um pH de 7,2 para o SGF e ao congelar repentinamente a -20° C para o SIF.

RESULTADOS

O-ALQUIL/ FAMÍLIA: $R_{13} = R_{14}/R_{15}$

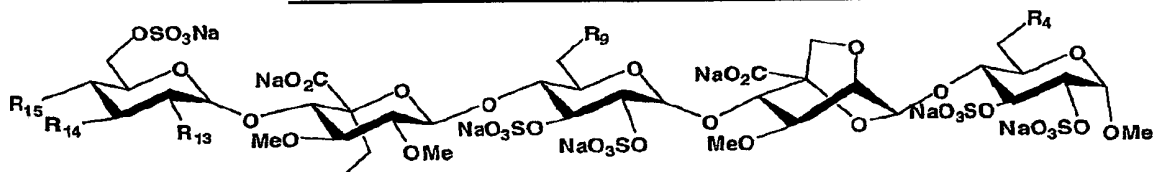
COMPOSTOS DERIVADOS DOS MODELOS 4S



DETERMINAÇÃO DO IC_{50} DOS COMPOSTOS PELO TESTE ANTI-FATOR XA

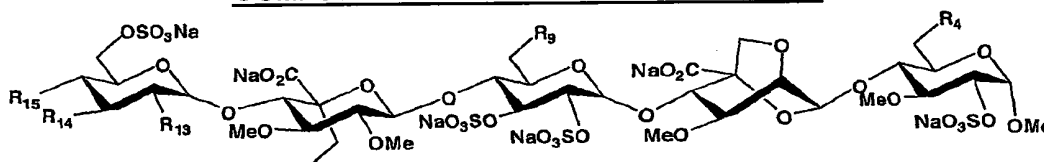
TABELA 8

Exemplo	R ₁₃ /R ₁₄ /R ₁₅	R ₉	R ₄	IC ₅₀ atividade anti-fXa (nM)
9	OMe	OSO ₃ Na	N ₃	40,60

COMPOSTOS DERIVADOS DOS MODELOS 5S**DETERMINAÇÃO DO IC₅₀ DOS COMPOSTOS PELO TESTE ANTI-FATOR XA****TABELA 9**

Exemplo	R ₁₃ /R ₁₄ /R ₁₅	R ₉	R ₄	IC ₅₀ atividade anti-fXa (nM)
25	OBn	Ohexil	Ohexil	474,00
51	OMe	N ₃	OH	160,10
53	OMe	NHDOCA	OSO ₃ Na	157,00

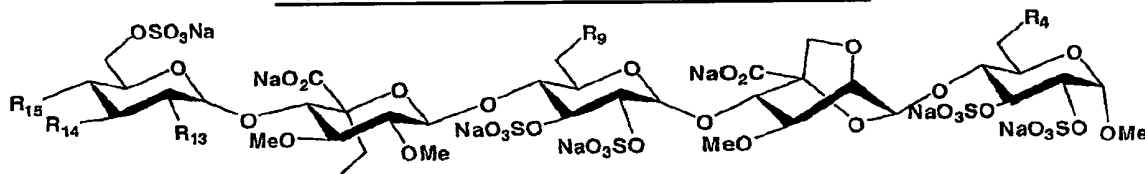
5

O-ALQUIL/ FAMÍLIA NHR: R₁₄, R₁₅ = O-ALQUIL/ O-ARILALQUIL, R₁₃: NHR''**COMPOSTOS DERIVADOS DOS MODELOS 4S****DETERMINAÇÃO DO IC₅₀ DOS COMPOSTOS PELO TESTE ANTI-FATOR XA****TABELA 10**

Exemplo	R ₁₄ /R ₁₅	R ₁₃	R ₉	R ₄	IC ₅₀ atividade anti-fXa (nM)
61	OBn	N ₃	OH	OH	76,80
67	OBu	NH(Z-amino)hexanoil	OH	OH	181,60
70	OBu	NH(3-ciclopentilpropanoil)	OH	OH	219,20

Exemplo	R ₁₄ /R ₁₅	R ₁₃	R ₉	R ₄	IC ₅₀ atividade anti-fXa (nM)
78	OBu	N ₃	N ₃	OSO ₃ Na	136,20
87	OHex	NH ₂	OSO ₃ Na	OSO ₃ Na	74,80

COMPOSTOS DERIVADOS DOS MODELOS 5S



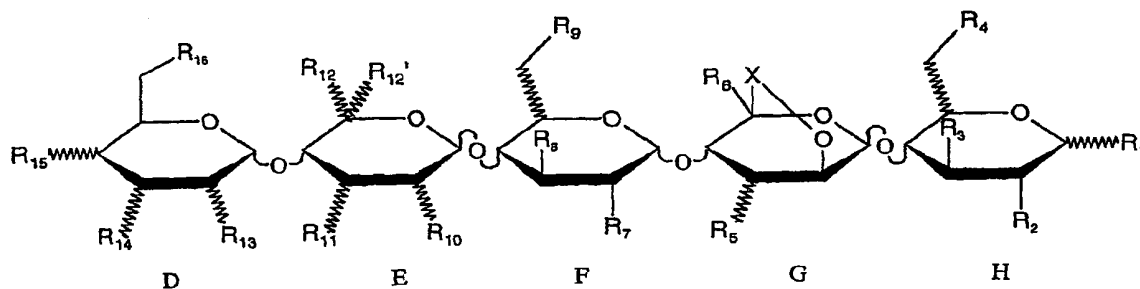
DETERMINAÇÃO DO IC₅₀ DOS COMPOSTOS PELO TESTE ANTI-FATOR XA

TABELA 11

Exemplo	R ₁₄ /R ₁₅	R ₁₃	R ₉	R ₄	IC ₅₀ atividade anti-fXa (nM)
89	OBn	N ₃	OSO ₃ Na	OSO ₃ Na	28,00

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO, caracterizado pelo fato de que compreende um oligossacarídeo de Fórmula (I):



- em que:

5 - R_2 , R_7 , R_8 e R_{16} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: OSO_3H e NHSO_3H ;

- R_6 e R_{12} são cada um COOH ;

- R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{13} , R_{14} e R_{15} são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: OH ,
10 OSO_3H , NH_2 , $\text{NR}'\text{R}''$, N_3 , O-alquila, O-acila, O-alquenila, O-alquinila, O-arila, O-heteroarila, O-heterociclila, O-aminoalquila, O-alquilarila, O-alquil-heteroarila, O-alquil-heterociclila;

- desde que pelo menos um dentre R_3 , R_4 , R_9 , R_{10} , R_{13} , R_{14} e R_{15} seja independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em: NH_2 ,
15 $\text{NR}'\text{R}''$, N_3 , O-(alquila $\text{C}_4\text{-C}_{30}$), O-(acila $\text{C}_4\text{-C}_{30}$), O-alquenila, O-alquinila, O-arila, O-heteroarila, O-heterociclila, O-aminoalquila, O-alquilarila, O-alquil-heteroarila, O-alquil-heterociclila;

- R_{12}' é selecionado a partir do grupo que consiste em: H e alquila;

- X é selecionado a partir do grupo que consiste em: CH_2 e
20 CH_2CH_2 ; e

- em que R' é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em: H e alquila;

- em que R'' é independentemente selecionado a partir do grupo

que consiste em: H, alquila, alquenila, alcóxi, C(O)alquila, C(O)alcóxi, C(O)arila, C(O)alquilarila, C(O)arilalquila, e uma porção de liberação lipofílica; e

- em que qualquer um dentre R', R'', R₃, R₄, R₉, R₁₀, R₁₃, R₁₄ e R₁₅ são independentemente opcionalmente substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir da alquila; alcoxialquila, alcoxiarila, alquinila, heteroarila, arila, arilalquila, alcarila, COOH, COOalquila, SH, S-alquila, SO₂H, SO₂alquila, SO₂arila, SO₂alcarila, P(OH)(O)₂, halo, haloalquila, per-haloalquila, OH, O-alquila, =O, NH₂, =NH, NHalquila, N(alquila)₂, =Nalquila, NHC(O)alquila, C(O)NH₂, C(O)NHalquila, C(O)N(alquila)₂, C(O)NHarila, NO₂, ONO₂, CN, SO₂, SO₂NH₂, C(O)H, C(O)alquila e em que qualquer um dos grupos mencionados anteriormente é opcionalmente protegido por um grupo de proteção apropriado;

- ou um sal, solvato ou pró-droga destes.

2. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

- R₃, R₄, R₉, R₁₀, R₁₃, R₁₄ e R₁₅ são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: OH, OSO₃H, NH₂, NR'R'', N₃, O-(alquila C₄-C₃₀), O-(acila C₄-C₃₀), O-alquenila, O-alquinila, O-arila, O-heteroarila, O-heterociclila, O-aminoalquila, O-alquilarila, O-alquil-heteroarila, O-alquil-heterociclila;

- em que qualquer um dentre R₃, R₄, R₉, R₁₀, R₁₃, R₁₄ e R₁₅ são independentemente opcionalmente substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir da alquila; alcoxialquila, alcoxiarila, alquinila, heteroarila, arila, arilalquila, alcarila, COOH, COOalquila, SH, S-alquila, SO₂H, SO₂alquila, SO₂arila, SO₂alcarila, P(OH)(O)₂, halo, haloalquila, per-haloalquila, OH, O-alquila, =O, NH₂, =NH, NHalquila, N(alquila)₂, =Nalquila, NHC(O)alquila, C(O)NH₂, C(O)NHalquila, C(O)N(alquila)₂, NO₂, ONO₂, CN, SO₂, SO₂NH₂, C(O)H, C(O)alquila e C(O)NHarila e qualquer um dos grupos

contendo amina mencionados acima é opcionalmente protegido por um grupo benziloxicarbonila.

3. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato de que R_3 , R_4 , R_9 , R_{10} , R_{13} , R_{14} e R_{15} são selecionados a partir do grupo que consiste em: OH, N_3 , NH_2 , $NR'R''$, OSO_3H , O-alquila, O-alquilarila, O-arilalquila e O-acila;

- em que qualquer um dentre R_3 , R_4 , R_9 , R_{10} , R_{13} , R_{14} e R_{15} são independentemente opcionalmente substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de: OH, alquila, halo, haloalquila, per-haloalquila, NH_2 , NO_2 , ONO_2 e qualquer um dos grupos contendo amina mencionados anteriormente é opcionalmente protegido por um grupo benziloxicarbonila.

4. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R' é H e R'' é selecionado a partir do grupo que consiste em: H, alquila, alquenila, alcóxi, $C(O)$ alquila, $C(O)$ alcóxi, $C(O)$ alquilarila, $C(O)$ arilalquila, ácido niflúmico, corticóides minerais, colesterol, N-[10-(2-hidroxibenzoil)amino] decanoato de sódio (SNAD) e N-[8-(2-hidroxibenzoil) amino] caprilato de sódio (SNAC);

- em que o grupo R'' é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de: alquila, halo, haloalquila, per-haloalquila, NH_2 , NO_2 , ONO_2 e qualquer um dos grupos contendo amina mencionados acima é opcionalmente protegido por um grupo benziloxicarbonila.

5. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R' é H e R'' é selecionado a partir do grupo que consiste em H, (benziloxicarbonil)aminohexanoil, ciclopentilpropanoil, desoxicoloil (DOCA), SNAD, SNAC, colesterol, hexanoil, hidrocinaoil, 3-ciclopentilpropanoil, 3,5-bis(trifluorometil)benzoil, (4-nitro-oxi)butanoil,

dodecanoil, araquidoil, amino-hexanoil, ácido niflúmico.

6. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R' e R'' são ambos alquila.

7. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R₁, R₅ e R₁₁ são cada um O-alquila.

8. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que:

- R₁ e R₁₁ são O-alquila;

- R₂, R₇, R₈ e R₁₆ são OSO₃H;

- R₃ é selecionado a partir do grupo que consiste no seguinte: OH, OSO₃H, O-alquila, O-arilalquila e O-acila, em que qualquer um dos grupos anteriores é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de: OH, alquila, halo e perhaloalquila;

- R₆ e R₁₂ são cada um COOH;

- R_{12'} é CH₂CH₃; e

- X é CH₂.

9. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que:

- R₁, R₅, R₁₀ e R₁₁ são O-alquila;

- R₂, R₇, R₈ e R₁₆ são OSO₃H;

- R₃ é selecionado a partir de OSO₃H ou O-alquila;

- R₆ e R₁₂ são cada um COOH; e

- R_{12'} é CH₂CH₃; e

- X é CH₂.

10. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que: R₁₄ e R₁₅ são selecionados a partir de um dos seguintes grupos: OH, O-arilalquila e O-alquilarila;

- em que qualquer um dentre R_{14} e R_{15} é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de: alquila, halo, haloalquila, per-haloalquila, NO_2 , ONO_2 e qualquer um dos grupos contendo amina mencionados acima é opcionalmente protegido por um grupo benziloxicarbonila.

11. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que R_{13} é selecionado a partir de um dos seguintes grupos: OH, O-arilalquila, O-alquila, N_3 , NH_2 , $NR'R''$;

- em que qualquer um dentre R'' , R' e R_{13} é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de: alquila, halo, haloalquila, per-haloalquila, NO_2 , ONO_2 e qualquer um dos grupos contendo amina mencionados acima é opcionalmente protegido por um grupo benziloxicarbonila.

12. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que R_9 é selecionado a partir de um dos seguintes grupos: OH, O-alquila, O-acila, NH_2 , N_3 , $NR'R''$, OSO_3H , O-arilalquila e O-alquilarila;

- em que qualquer um dentre R'' , R' e R_9 são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de: alquila, halo, haloalquila, per-haloalquila, NO_2 , ONO_2 e qualquer um dos grupos contendo amina mencionados acima é opcionalmente protegido por um grupo benziloxicarbonila.

13. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que R_4 é selecionado a partir de um dos seguintes grupos: OH, O-alquila, O-acila, NH_2 , N_3 , $NR'R''$, OSO_3H , O-arilalquila e O-alquilarila;

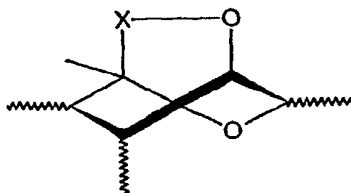
- em que qualquer um dentre R'' , R' e R_4 são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir

de: alquila, halo, haloalquila, per-haloalquila, NO_2 , ONO_2 e qualquer um dos grupos contendo amina mencionados acima é opcionalmente protegido por um grupo benziloxycarbonila.

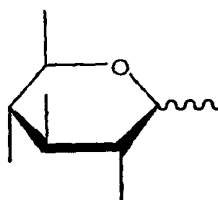
14. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que:

- R_3 é OSO_3H ;
- R_{10} é OCH_3 ;
- R_{13} é NH_2 ;
- R_4 , R_9 , R_{14} e R_{15} são cada um OH.

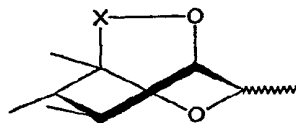
15. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que a unidade de monossacarídeo G do oligossacarídeo possui a seguinte conformação:



16. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que as unidades de monossacarídeo D, E, F e H do oligossacarídeo possuem a estereoquímica do D-glico conforme segue:



17. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que a unidade de monossacarídeo G do oligossacarídeo possui a seguinte estereoquímica:



18. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que R_1 , R_5 e R_{11} são cada um OMe.

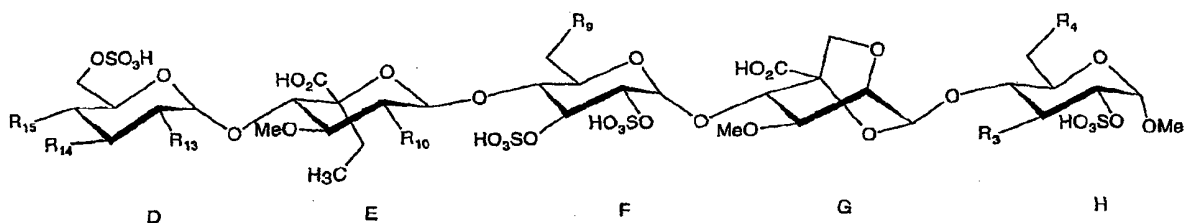
19. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que R_2 , R_7 , R_8 e R_{16} são cada um OSO_3H .

20. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que X é CH_2 .

21. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado pelo fato de que R_{12} é CH_2CH_3 .

22. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de que qualquer um dentre R_3 , R_4 , R_9 , R_{10} , R_{13} , R_{14} e R_{15} são independentemente selecionados a partir de: O-butil, nonanoil, (4-*terc*-butil)benzilóxi, 3-ciclopentilpropanoil, hexanoil, 2,2-dimetilpropilóxi, 4-clorobenzilóxi, OH e desoxicoloil.

23. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 22, caracterizado pelo fato de que o oligossacarídeo é de Fórmula (II):



24. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 23, caracterizado pelo fato de que R_{10} é OCH_3 .

25. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 24, caracterizado pelo fato de que R_3 é selecionado a partir de OSO_3H ou OMe.

26. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 23 a 25, caracterizado pelo fato de que R_{14} e R_{15} são selecionados a partir de qualquer um dos seguintes grupos: OH, O-alkila e O-arilalkila.

27. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 23 a 26, caracterizado pelo fato de que R_{13} é selecionado a partir de qualquer um

dos seguintes grupos: O-arilalquila, O-alquila, N_3 e $NR'R''$;

- em que R' é selecionado a partir de H; e

- R'' é selecionado a partir de qualquer um dos seguintes grupos:

$C(O)$ alquila, $C(O)$ arilalquila e H, em que qualquer uma dos grupos

5 mencionados acima é opcionalmente substituído por um ou mais grupos NH_2 opcionalmente protegido por um grupo benziloxycarbonila.

28. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 23 a 27, caracterizado pelo fato de que R_9 é selecionado a partir de qualquer um dos seguintes grupos: OH, O-alquila, N_3 , $NR'R''$, OSO_3H e O-arilalquila; e

10 - em que R' é H e R'' é selecionado a partir de DOCA.

29. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 23 a 28, caracterizado pelo fato de que R_4 é selecionado a partir de qualquer um dos seguintes grupos: OH, O-alquila, N_3 , $NR'R''$ e OSO_3H ;

15 - em que R' é selecionado a partir de H; e R'' é selecionado a partir de $C(O)$ arilalquila.

30. SAL DO COMPOSTO, conforme descrito em uma das reivindicações de 1 a 29, caracterizado pelo fato de que o contra-íon é selecionado a partir do grupo que consiste em: sódio e potássio.

20 31. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, sal, solvato ou pró-droga, conforme descritos em uma das reivindicações 1 a 30 e um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

32. MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, conforme descrita na reivindicação 31, 25 caracterizado pelo fato de que compreende a mistura do mencionado composto, sal, solvato ou pró-droga, com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

33. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a

30, caracterizado pelo fato de ser para a utilização em terapia.

34. USO DE UM COMPOSTO, sal, solvato ou pró-droga, conforme descritos em uma das reivindicações 1 a 30, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma disfunção na coagulação sanguínea.

35. MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA DISFUNÇÃO NA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA em um sujeito humano ou animal, caracterizado pelo fato de que compreende a administração ao sujeito humano ou animal de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, sal, solvato ou pró-droga conforme definidos em uma das reivindicações de 1 a 30.

36. USO, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que o medicamento é administrado oralmente.

37. USO, de acordo com uma das reivindicações 34 e 36, caracterizado pelo fato de que a disfunção na coagulação sanguínea é selecionada a partir de: tromboembolismo venoso profundo incluindo a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar, profilaxia pós-cirúrgica da trombose venosa profunda, síndromes coronárias, infarto do miocárdio e AVC.

38. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que o medicamento é administrado oralmente.

39. MÉTODO, de acordo com uma das reivindicações 35 e 38, caracterizado pelo fato de que a disfunção na coagulação sanguínea é selecionada a partir de: tromboembolismo venoso profundo incluindo a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar, profilaxia pós-cirúrgica da trombose venosa profunda, síndromes coronárias, infarto do miocárdio e AVC.

Fig. 1

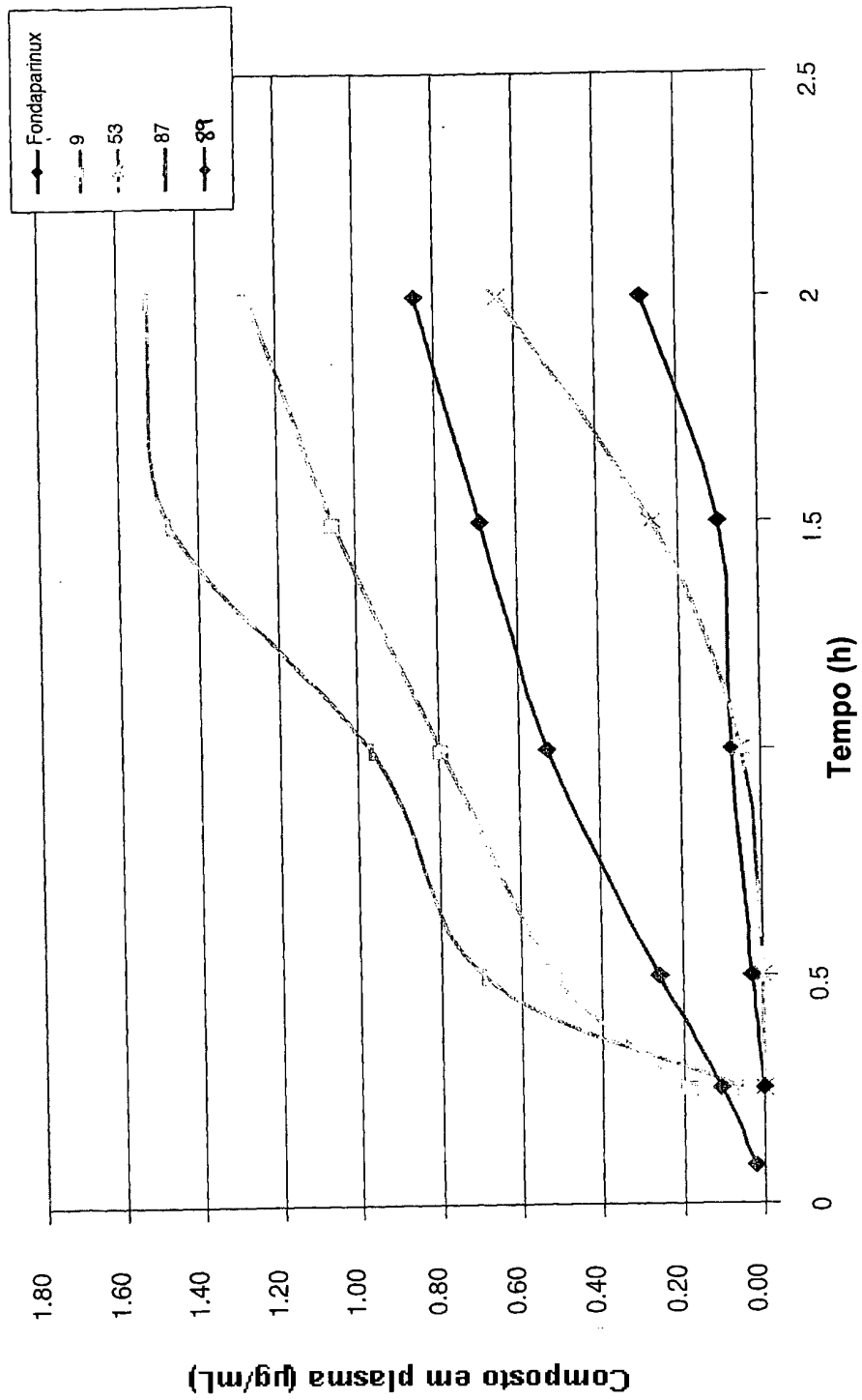
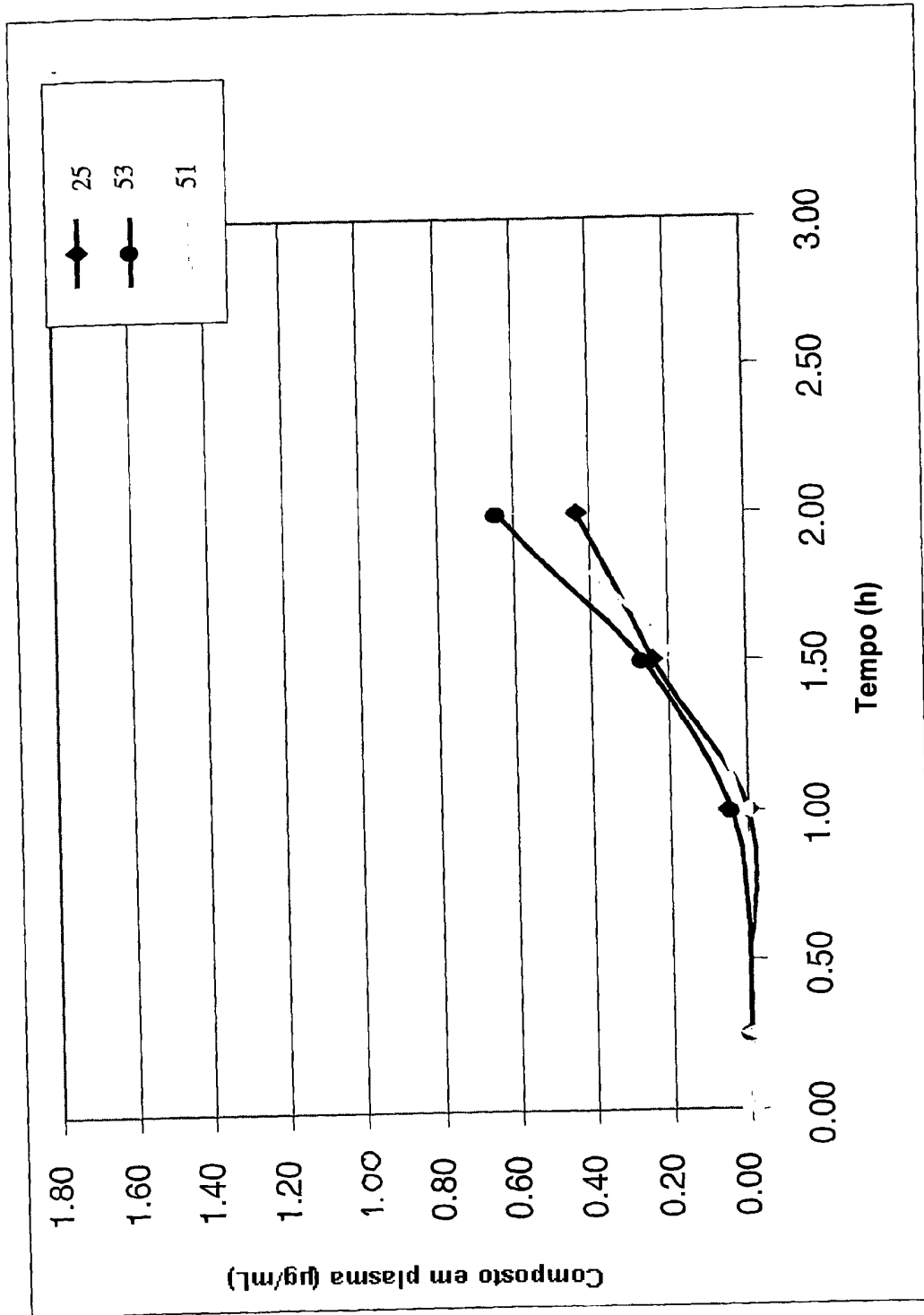


Fig. 2



3/4

Fig. 3

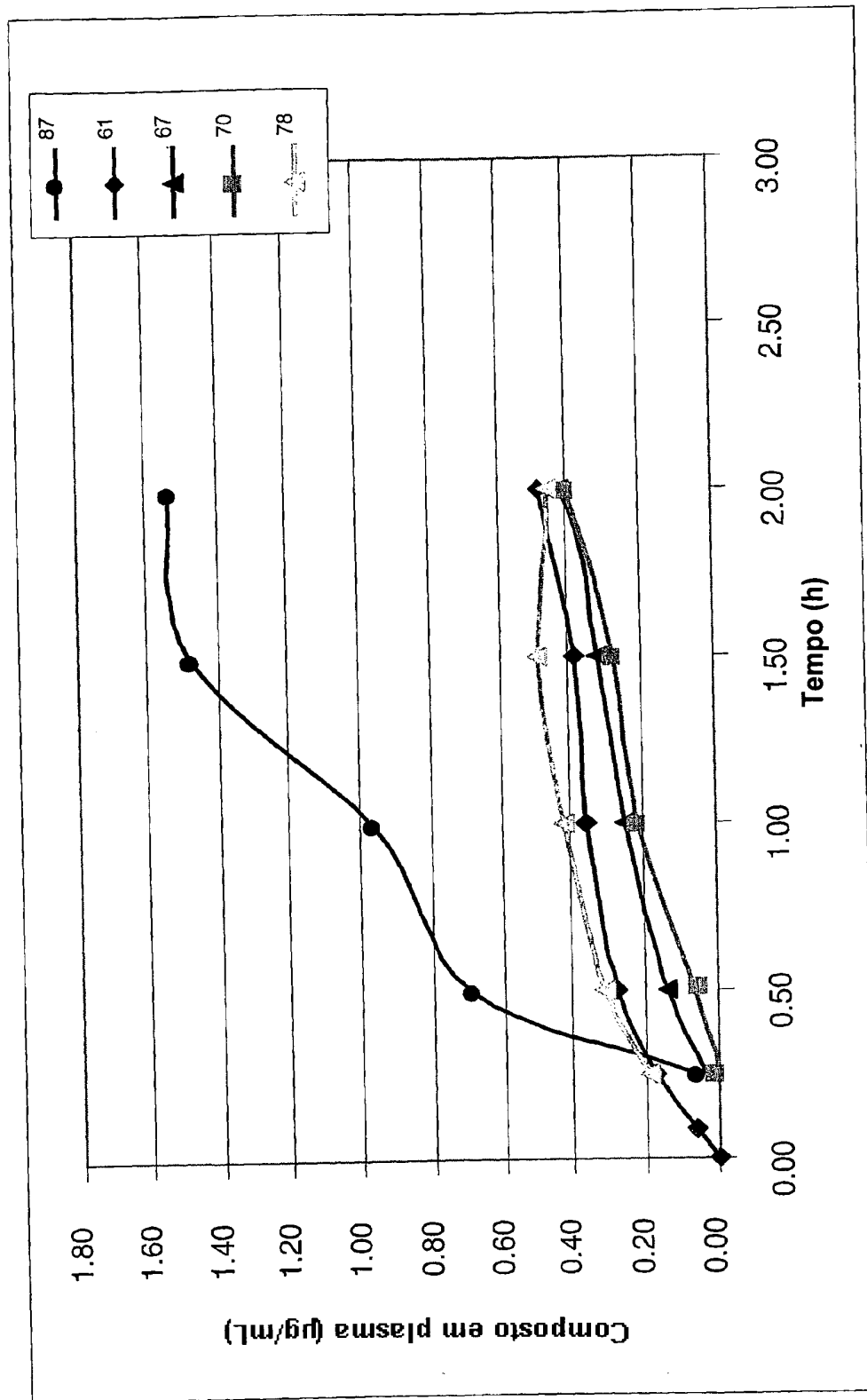
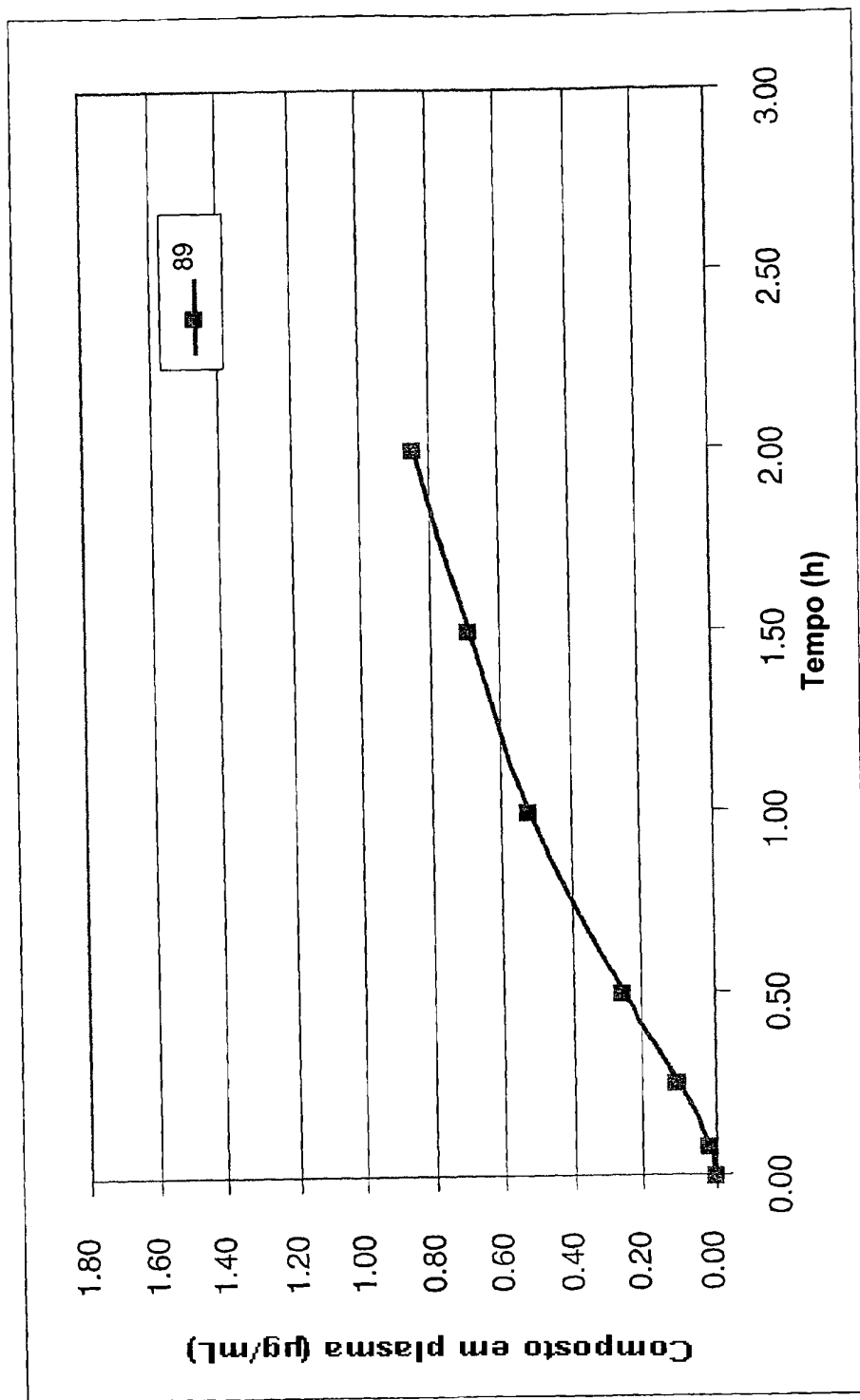


Fig. 4



RESUMO

**“COMPOSTO, SAL DO COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA,
MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA,
USO DE UM COMPOSTO E MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA
DISFUNÇÃO NA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA”**

5

A presente invenção se refere aos anticoagulantes (isto é, substâncias que impedem a coagulação do sangue). Mais especificamente, a presente invenção está relacionada aos oligossacarídeos antitrombóticos disponíveis oralmente.