

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 97.884**

**REQUERENTE:** SANKYO COMPANY LIMITED, japonesa, com sede em  
5-1, Nihonbashi Honcho, 3-chome, Chuo-ku,  
Tokyo, Japão

**EPÍGRAFE:** "Processo para a preparação de derivados de radicicol e de composições farmacêuticas que os contêm"

**INVENTORES:** Yukio Sugimura,  
Kimio Iino,  
Yoshio Tsujita,  
Yoko Shimada,  
Tomowo Kobayashi,  
Takeyuki Kagasaki,

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

Japão, 6 de Junho de 1990, sob o N.º.: 2-146299

4

\*  
"Processo para a preparação de derivados de radicicol e de  
composições farmacêuticas que o contêm"

Antecedentes da Invenção

A presente invenção refere-se a uma série de novos derivados do composto "radicicol" que também é conhecido com o nome de "monorden" e a métodos e composições que os utilizam assim como a processos para a sua preparação.

O radicicol (Index Merck, 11ª. Edição, monografia 6163, "Monorden") foi isolado primeiro em 1953 e a sua estrutura determinada em 1964 por Mirrington et al, Tetrahedron Letters, Z, 365 (1964), que também descreve os derivados diacetilicos de radicicol. Então, foi conhecido como apresentando actividade que podia ser amplamente descrita como antibiótico, como referido no Index Merck, embora, de facto, a sua actividade seja estritamente antifúngica. Também foi conhecido por apresentar uma actividade tranquilizante relativamente acentuada sem qualquer efeito sobre o sistema nervoso central. Subsequentemente, foi descrito na Patente de Invenção norte americana nº. 3 428 526, como sendo o radicicol um grande inibidor in vitro do desenvolvimento de células tumorais no mastocitoma P-815 de murganho. Contudo, presentemente, não se encontrou qualquer aplicação comercial do composto.

4.

Verificamos que o salicilato, por si, pode exercer pouca ação anticâncer contra células dignas de tumor in vivo e que também não apresenta atividade relativa bastante elevada in vitro, portanto não sendo considerado superior. Consideramos, portanto, a atividade relativa in vivo comparada com a boa atividade in vitro, da qual se concluiu a estabilidade de composto para um comprimento de metabolismo de mamíferos. Contudo, verificamos que as atividades anticâncer de salicilato têm uma estabilidade relativa de atividade das substâncias e podem, portanto, ser empregadas para o tratamento de tumores.

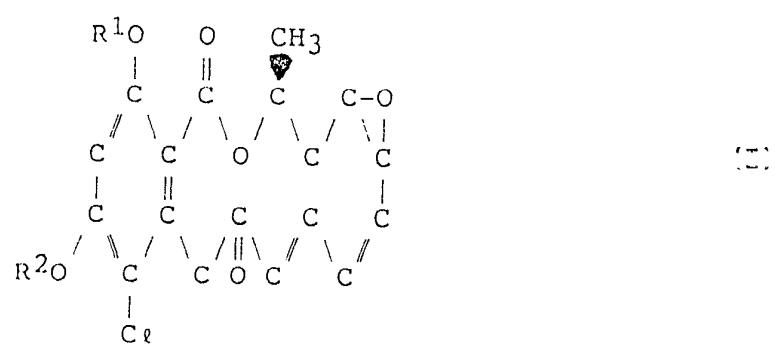
Exemplo Número 05. Anticancer

Concluímos portanto, que o objetivo da presente invenção propõe a síntese de uma série de substâncias que apresentem uma atividade anticâncer in vivo.

Concluímos, portanto, que a presente invenção proporciona substâncias que podem ser utilizadas anticâncer.

Dados os resultados obtidos para a presente invenção, tem-se a seguinte conclusão: a presente invenção.

Concluímos, portanto, que a presente invenção proporciona substâncias que podem ser utilizadas anticâncer.



4.

na qual

$R_1$  e  $R_2$ , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo de fórmula geral  $R^x-CD-$ , representando cada um dos símbolos  $R^x$ , independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo escolhido entre

alquilo com 1 a 50 átomos de carbono;

alquilo substituído com 1 a 50 átomos de carbono comportando, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) que se definem seguidamente;

alcoxi com 1 a 20 átomos de carbono comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre os substituintes (a) que se definem seguidamente;

alcenilo com 2 a 30 átomos de carbono e comportando, pelo menos, uma ligação dupla carbono-carbono;

alcenilo substituído com 2 a 30 átomos de carbono e comportando, pelo menos, uma ligação dupla carbono-carbono e, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) que se definem seguidamente;

alceniloxi com 2 a 30 átomos de carbono comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) que se definem seguidamente;

alcinilo com 2 a 10 átomos de carbono;

alcinilo substituído com 2 a 10 átomos de carbono comportando, pelo menos, um substituinte escolhido entre

os substituintes (a) que se definem seguidamente;  
arilo com 6 a 14 átomos no núcleo comportando,  
eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido  
entre os substituintes (a) que se definem seguidamente;

ariloxi com 6 a 14 átomos no núcleo comportando,  
eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido  
entre os substituintes (b) que se definem seguidamente;

heterociclo com 5 ou 6 átomos no núcleo dos quais 1 a 3  
são heteroátomos de azoto e/ou oxigénio e/ou enxofre, e  
comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte  
escolhido entre os substituintes (c) que se definem  
seguidamente;

heterociclo com 5 ou 6 átomos no núcleo dos quais 1 a 3  
são heteroátomos de azoto e/ou oxigénio e/ou enxofre  
condensados com um grupo arilo, comportando esses grupos  
heterociclo ou ---> arilo, eventualmente, pelo menos, um  
substituinte escolhido entre os substituintes (c) que se  
definem seguidamente;

cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono comportando,  
eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido  
entre os substituintes (c) que se definem seguidamente;

cicloalcenilo com 5 a 8 átomos de carbono comportando,  
eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido  
entre os substituintes (c) que se definem seguidamente;  
ou

cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono e condensado com

4.

um grupo arilo com 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e comportando este último, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (c) que se definem seguidamente;

Substituintes (a)

Incluem átomos de halogéneo e grupos hidroxí;

alcoxi com 1 a 20 átomos de carbono e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre grupos alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono e alquílio com 1 a 4 átomos de carbono;

arilo com 6 a 14 átomos no núcleo e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente;

ariloxi com 6 a 10 átomos no núcleo e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente;

aciloxi carboxílicos alifáticos com 1 a 20 átomos de carbono;

acil-tio carboxílicos alifáticos com 1 a 20 átomos de carbono;

aciloxi carboxílicos aromáticos ----->

em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte

escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente;

de fórmula geral  $-NR_4R_5$ ,  $-CONHR_4R_5$  e  $-OCONHR_4R_5$  em que  $R_4$  e  $R_5$  iguais ou diferentes, representam, cada um:

um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono; aciloxi carboxílico alifático com 1 a 20 átomos de carbono e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) excepto os grupos de fórmula geral  $-NR_4R_5$ ,  $-CONHR_4R_5$  e  $-OCONHR_4R_5$ ; aciloxi carboxílico aromático em que o radical arilo com 6 a 10 átomos de carbono no núcleo comporta, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente; alcoxicarbonilo em que o radical alcoxi comporta 1 a 20 átomos de carbono e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) excepto os grupos de fórmula geral  $-NR_4R_5$ ,  $-CONHR_4R_5$  e  $-OCONHR_4R_5$ ; alquil-tio com 1 a 4 átomos de carbono e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) excepto o grupo alquil-tio; ou ariloxicarbonilo em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente;

carboxilo;

alcoxicarbonilo em que o radical alcoxi comporta 1 a 20 átomos de carbono;

ariloxicarbonilo em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente;

mercapto;

alquil-tio com 1 a 20 átomos de carbono;

aril-tio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente;

aralquil-tio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente e o radical alquilo comporta 1 a 4 átomos de carbono;

aralquil-dítio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente e o radical alquilo comporta 1 a 4 átomos de carbono;

aril-dítio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se



definem seguidamente;

alquil-ditio com 1 a 20 átomos de carbono;

alquil-sulfinilo com 1 a 20 átomos de carbono;

arilsulfinilo em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente;

alquilsulfonylo com 1 a 20 átomos de carbono;

arilsulfonylo em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente;

ciano;

acilo carboxílicos alifáticos com 1 a 20 átomos de carbono;

acilo carboxílicos aromáticos em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente;

cicloalquilo com 3 a 8 átomos no núcleo e, comportando, eventualmente, pelo menos, um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono como substituinte;

cicloalcenilo com 5 a 8 átomos no núcleo e, comportando, eventualmente, pelo menos, um grupo alquilo com 1 a 4

átomos de carbono como substituinte;

sililo tri-substituído em que cada um dos substituintes, iguais ou diferentes, é escolhido entre grupos alquilo C<sub>1-6</sub> ou arilo com 6 a 10 átomos de carbono; ou

heterociclo com 5 ou 6 átomos no núcleo dos quais 1 a 3 são heteroátomos de azoto e/ou oxigénio e/ou enxofre, comportando esse grupo heterociclo, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre os substituintes (c) que se definem seguidamente;

#### Substituintes (b)

Incluem átomos de halogéneo e grupos alquilo com 1 a 8 átomos de carbono;

hidroxi;

alcoxi com 1 a 20 átomos de carbono;

arilo com 6 a 10 átomos no núcleo e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) com a condição desse -----> substituinte não comportar por sua vez, como substituinte, um outro radical arilo ou um grupo que comporte um radical arilo quando ele próprio é um grupo arilo;

ariloxi com 6 a 10 átomos no núcleo e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) com a condição desse

4.

substituente não comportar por sua vez, como substituinte, um outro radical arilo ou um grupo que comporte um radical arilo quando ele próprio é um grupo ariloxi;

aciloxi carboxílicos alifáticos com 1 a 20 átomos de carbono;


aciloxi carboxílicos aromáticos em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) com a condição desse substituinte não comportar por sua vez, como substituinte, um outro radical arilo ou um grupo que comporte um radical arilo quando ele próprio é um grupo aciloxi carboxílico aromático;

de fórmula geral  $-NR_4R_5$ ,  $-CONHR_4R_5$  e  $-OCONHR_4R_5$  em que  $R_4$  e  $R_5$  têm os significados definidos antes;

carboxilo;

alcoxicarbonilo em que o radical alcoxi comporta 1 a 20 átomos de carbono;

ariloxicarbonilo em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) com a condição desse substituinte não comportar por sua vez, como substituinte, um outro radical arilo ou um grupo que comporte um radical arilo quando ele próprio é um grupo ariloxicarbonilo;



mercapto;

alquil-tio com 1 a 20 átomos de carbono;

aril-tio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) com a condição desse substituinte não comportar por sua vez, como substituinte, um outro radical arilo ou um grupo que comporte um radical arilo quando ele próprio é um grupo aril-tio;

aralquil-tio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) com a condição desse substituinte não comportar por sua vez, como substituinte, um outro radical arilo ou um grupo que comporte um radical arilo quando ele próprio é um grupo aralquil-tio, e o radical alquilo comportar 1 a 4 átomos de carbono;

aralquil-ditio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) com a condição desse substituinte não comportar por sua vez, como substituinte, um outro radical arilo ou um grupo que comporte um radical arilo quando ele próprio é um grupo aralquil-ditio e o radical alquilo comportar 1 a 4 átomos de carbono;

aril-ditio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) com a condição desse substituinte não comportar por sua vez, como substituinte, um outro radical arilo ou um grupo que comporte um radical arilo quando ele próprio é um grupo aril-ditio;

alquil-ditio com 1 a 20 átomos de carbono;

alquil-sulfinilo com 1 a 20 átomos de carbono;

arilsulfinilo em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) com a condição desse substituinte não comportar por sua vez, como substituinte, um outro radical arilo ou um grupo que comporte um radical arilo quando ele próprio é um grupo arilsulfinilo, e o radical alquilo comportar 1 a 4 átomos de carbono;

alquilsulfonilo com 1 a 20 átomos de carbono;

arilsulfonilo em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) com a condição desse substituinte não comportar por sua vez, como substituinte, um outro radical arilo ou um grupo que comporte um radical arilo quando ele próprio é um grupo arilsulfinilo e o radical alquilo comportar 1 a 4 átomos de carbono;

ciano;

acilo carboxílicos alifáticos com 1 a 20 átomos de carbono;

acilo carboxílicos aromáticos em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) com a condição desse substituinte não comportar por sua vez, como substituinte, um outro radical arilo ou um grupo que comporte um radical arilo quando ele próprio é um grupo acilo carboxílico aromático;

heterociclo com 5 ou 6 átomos no núcleo dos quais 1 a 3 são heteroátomos de azoto e/ou oxigénio e/ou enxofre, comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre os substituintes (c) que se definem seguidamente;

### Substituintes (c)

Incluem átomos de oxigénio que dão origem a grupos oxo e de halogéneo ou grupos alquilo com 1 a 8 átomos de carbono;

hidroxi;

alcoxi com 1 a 20 átomos de carbono;

arilo com 6 a 10 átomos no núcleo e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido

entre os substituintes (b) definidos antes;

ariloxi com 6 a 10 átomos no núcleo e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) definidos antes;

aciloxi carboxílicos alifáticos com 1 a 20 átomos de carbono;

aciloxi carboxílicos aromáticos em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) definidos antes;

de fórmula geral  $-NR_4R_5$ ,  $-CONHR_4R_5$  e  $-OCONHR_4R_5$  em que  $R_4$  e  $R_5$  têm os significados definidos antes;

carboxilo;

alcoxicarbonilo em que o radical alcoxi comporta 1 a 20 átomos de carbono;

ariloxicarbonilo em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) definidos antes;

mercapto;

alquil-tio com 1 a 20 átomos de carbono;

aril-tio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um

substituente escolhido entre os substituintes (b)  
definidos antes;

aralquil-tio em que o radical arilo comporta 6 a 10  
átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos,  
um substituinte escolhido entre os substituintes (b)  
definidos antes, e o radical alquilo comporta 1 a 4  
átomos de carbono;

aralquil-ditio em que o radical arilo comporta 6 a 10  
átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos,  
um substituinte escolhido entre os substituintes (b)  
definidos antes e o radical alquilo comporta 1 a 4 átomos  
de carbono;

aril-ditio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos  
de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um  
substituente escolhido entre os substituintes (b)  
definidos antes;

alquil-ditio com 1 a 20 átomos de carbono;

alquil-sulfinilo com 1 a 20 átomos de carbono;

arilsulfinilo em que o radical arilo comporta 6 a 10  
átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos,  
um substituinte escolhido entre os substituintes (b)  
definidos antes;

alquilsulfonylo com 1 a 20 átomos de carbono;

arilsulfonylo em que o radical arilo comporta 6 a 10



átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) definidos antes;

ciano;

acilo carboxílicos alifáticos com 1 a 20 átomos de carbono;

acilo carboxílicos aromáticos em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) definidos antes; ou

heterociclo com 5 ou 6 átomos no núcleo dos quais 1 a 3 são heteroátomos de azoto e/ou oxigénio e/ou enxofre, e comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre os substituintes (c) com a condição desse substituinte não comportar, por sua vez, como substituinte um outro grupo heterociclo quando ele próprio é um grupo heterociclo;

com a condição de  $R_1$  e  $R_2$  não representem ambos átomos de hidrogénio e de  $R_1$  e  $R_2$  não representem ambos grupos acetilo;

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

A presente invenção também proporciona composições farmacêuticas para o tratamento ou profilaxia de tumores que consistem numa quantidade eficaz de um composto activo misturado com um veículo ou dissolvente aceitável em farmácia,

em que o referido composto é escolhido no grupo constituído por compostos de fórmula geral I e os seus sais, como definido anteriormente.

A presente invenção também proporciona um método para o tratamento ou profilaxia de tumores que consiste na administração a um animal, por exemplo a um mamífero, que pode ser um ser humano, de uma quantidade eficaz de um composto activo em que o referido composto activo se escolhe no grupo constituído pelos compostos de fórmula geral I, e dos seus sais, como definidos anteriormente.

A presente invenção também proporciona diversos processos para a preparação dos compostos desta invenção que são descritos pormenorizadamente em seguida.

#### Descrição detalhada da presente invenção

Nos compostos da presente invenção em que  $R_x$  representa um grupo alquilo, com 1 a 50 átomos de carbono podem apresentar-se cadeias lineares ou ramificadas. Exemplos destes grupos incluem os grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, hexilo, 1-metil-hexilo, 2-metil-hexilo, 5-metil-hexilo, 3-etilpentilo, octilo, 2-metilpentilo, 5-metil-hexilo, octilo, 2-metil-heptilo, 6-metil-heptilo, 2-etil-hexilo, 2-etil-3-metilpentilo, 3-etil-octilo, 4-etil-heptilo, 3-etilo-2-metil-hexilo, 2-etilo-1-metil-hexilo, decilo, 2-metilnonilo, 8-metilnonilo, 5-etil-octilo, 3-etil-2-metil-heptilo, 3,3-dietil-hexilo, undecilo,

2-metildecilo, 9-metildecilo, 4-etilnonilo, 3,5-dimetilnonilo, 3-propiloctilo, 5-etil-4-metiloctilo, 1-pentil-hexilo, dodecilo, 1-metilundecilo, 10-metilundecilo, 3-etildecilo, 5-propilnonilo, 3,5-dietiloctilo, tridecilo, 11-metildodecilo, 7-etilundecilo, 4-propildecilo, 5-etil-3-metildecilo, 3-pentiloctilo, tetradecilo, 12-metiltridecilo, 8-etildodecilo, 6-propilundecilo, 4-butildecilo, 2-pentilnonilo, pentadecilo, 13-metiltetradecilo, 10-etiltridecilo, 7-propildodecilo, 5-etil-3-metildodecilo, 4-pentildecilo, 1-hexilnonilo, hexadecilo, 14-metilpentadecilo, 6-etiltetradecilo, 4-propiltridecilo, 2-butildodecilo, heptadecilo, 15-metilhexadecilo, 7-etilpentadecilo, 3-propiltetradecilo, 5-pentildodecilo, octadecilo, 16-metil-heptadecilo, 5-propilpentadecilo, nonadecilo, 17-metiloctadecilo, 4-etilheptadecilo, icosilo, 18-metilnonadecilo, 3-etiloctadecilo, henocosilo, docosinilo, tricosinilo, tetracosinilo e pentacosinilo. Certos compostos derivados de radicicol acilados da presente invenção podem não ser facilmente solúveis na maioria dos dissolventes fisiologicamente compatíveis correntes. Nestes casos, cujos mais notáveis incluem os derivados de ácidos alifáticos de cadeia mais longa, pode utilizar-se um sistema de dissolventes especiais para solubilizar o composto de acordo com os conhecimentos convencionais nesta área da química. Contudo, para impedir esta necessidade, preferem-se grupos de cadeia alquílica mais curta entre os quais os grupos representados por R são por exemplo grupos alquilo com 1 a 25 átomos de carbono, com maior preferência com 8 a 20 átomos de carbono e ainda com

4

preferência maior de 12 a 17 átomos de carbono; isto é, os grupos alcanoilo representados pelo símbolo  $R_1$  ou  $R_2$  podem conter 2 a 26, de maior preferência de 9 a 21, e ainda com maior preferência de 13 a 18 átomos de carbono.

Quando o símbolo  $R_3$  representa um grupo alquilo substituído este pode ser qualquer dos grupos citados anteriormente que é substituído pelo menos por um dos substituintes definidos por (a) anteriormente e exemplificados em seguida.

Neste sentido, e todos os grupos substituídos em que o número específico de substituintes não é indicado não existe restrição especial no número desses grupos excepto como necessário pelo número de átomos substituídos ou possivelmente por impedimentos estéricos. Em geral, contudo, preferem-se (desde que existam átomos suficientes substituíveis) entre 1 a 5 substituintes ou, com maior preferência, de 1 a 3 substituintes.

Entre os substituintes representados por (a) incluem-se os grupos arilo como definidos anteriormente e exemplificados em seguida. Estes grupos substituintes são grupos aralquílicos e contêm de preferência 1 a 4 átomos de carbono na cadeia alquílica e 1 a 10 átomos de carbono na cadeia arílica. A fracção arílica pode ser, eventualmente, substituída. Exemplos destes grupos aralquílicos incluem o benzilo, fenetilo, 1-fenetiletilo, 1-, 2- e 3-fenilpropilo, 1-, 2-, 3-, 4- e 5-fenilpentilo e 1- e 2-naftilmetilo.

Quando o símbolo R<sub>n</sub> representa um grupo alcoxi este contém de 1 a 20 átomos de carbono e pode apresentar um grupo em cadeia linear ou ramificada. Exemplos destes grupos incluem os grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, pentiloxi, 3-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1,1-dimetilpropoxi, hexiloxi, 1-metilpentiloxi, heptiloxi, 1-metil-hexiloxi, 2-metil-hexiloxi, 5-metil-hexiloxi, 3-etilpentiloxi, octiloxi, 2-metil-heptiloxi, 6-metil-heptiloxi, 2-etil-hexiloxi, 2-etil-3-metilpentiloxi, 3-etil-2-metilpentiloxi, noniloxi, 2-metiloctiloxi, 7-metiloctiloxi, 4-pentil-heptiloxi, 3-etil-2-metil-hexiloxi, 2-etil-1-metil-hexiloxi, deciloxi, 2-metilnoniloxi, 8-metilnoniloxi, 5-etil-octiloxi, 3-etil-2-metil-heptiloxi, 3,3-dietil-hexiloxi, undeciloxi, 2-metildeciloxi, 9-metildeciloxi, 4-etilnoniloxi, 3,5-dimetilnoniloxi, 3-propiloctiloxi, 5-etil-4-metiloctiloxi, 1-pentil-hexiloxi, dodeciloxi, 1-metilundeciloxi, 10-metilundeciloxi, 3-etildeciloxi, 5-propilnoniloxi, 3,5-dietiloctiloxi, trideciloxi, 11-metildodeciloxi, 7-etilundeciloxi, 4-propildeciloxi, 5-etil-3-metildeciloxi, 3-pentiloctiloxi, tetradeciloxi, 12-metiltrideciloxi, 8-etildodeciloxi, 6-propilundeciloxi, 4-butildeciloxi, 2-pentilnoniloxi, pentadeciloxi, 13-metiltetradeciloxi, 10-etiltrideciloxi, 7-propildodeciloxi, 5-etil-3-metildodeciloxi, 4-pentildeciloxi, 1-hexilnoniloxi, hexadeciloxi, 14-metilpentadeciloxi, 6-etiltetradeciloxi, 4-propiltrideciloxi, 2-butildodeciloxi, heptadeciloxi, 15-metil-hexadeciloxi, 7-etilpentadeciloxi, 3-propiltetradeciloxi, 5-pentildodeciloxi, octadeciloxi, 16-metil-heptadeciloxi, 5-propilpentadeciloxi,

nonadeciloxi, 17-metiloctadeciloxi, 4-etil-heptadeciloxi, icosiloxi e 18-metilnonadeciloxi, 3-etiloctadeciloxi.

Quando o símbolo  $R_x$  representa um grupo alcoxi substituído, este pode ser qualquer dos grupos citados anteriormente, que contém pelo menos um substituinte representado por (a), definido anteriormente e exemplificado em seguida.

Quando  $R_x$  representa um grupo alcenilo este contém entre 2 a 30 átomos de carbono e pode apresentar cadeia linear ou ramificada. Podem existir uma ou mais, de preferência de 1 a 4, ligações duplas. Exemplos destes grupos são os grupos vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 8-nonenilo, 1-nonenilo, 1-decenilo, 9-decenilo, 8-tridecenilo, cis-8-pentadecenilo, trans-8-pentadecenilo, 8-heptadecenilo, 8-heptadecenilo, 8,11-heptadecadienilo, 8,11,14-heptadecatrienilo, 4,7,11,14-nonadecatetraenilo e 2,6-dimetil-8-(2,6,6-trimetil-1-ciclo-hexeni-1-il)-1,3,5,7-nonatetraen-1-ilo.

Quando  $R_x$  representa um grupo alcenilo substituído este pode ser qualquer dos grupos citados anteriormente que contenha pelo menos um dos substituintes como definidos para o símbolo (a) exemplificados em seguida.

Quando  $R_x$  representa um grupo alcinilo este contém entre 2 a 10 átomos de carbono e pode apresentar cadeia linear ou

ramificada. Exemplos destes grupos incluem os grupos etinilo, 1-propinilo, propargilo, 1-heptinilo, 1-octinilo e 1-decinilo.

Quando  $R_3$  representa um grupo alcínico substituído este pode ser qualquer dos grupos citados anteriormente que contenha pelo menos um substituinte como definido para o símbolo (a) e exemplificado em seguida.

Quando  $R_3$  representa um grupo arílico, este pode conter entre 2 a 14 átomos no núcleo, com um único núcleo ou múltiplo incluindo-se os exemplos dos grupos fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, fluorenilo, 1-antrilo e 1-fenantrilo. Estes grupos pode ser, eventualmente, substituídos e estes substituintes, quando existentes, são escolhidos entre o grupo constituído pelos substituintes representados pelo símbolo (a) como definido anteriormente e exemplificado em seguida.

Quando o símbolo  $R_3$  representa um grupo heterocíclico este contém no núcleo 5 ou 6 átomos. Destes átomos, de 1 a 3 são heteroátomos escolhidos no grupo constituído por átomos de azoto, oxigénio e enxofre. Quando se apresentam 3 heteroátomos é preferível que pelo menos 1, com maior preferência 2, seja um átomo de azoto e 1 ou 2 podem ser azoto, oxigénio ou enxofre (e quando existem 2 estes podem ser iguais ou diferentes).

Quando existem 2 heteroátomos, estes podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos no grupo constituído pelos átomos de azoto, oxigénio e enxofre. Contudo, com maior preferência, um dos átomos é um átomo de azoto e o outro um átomo de azoto,

de oxigênio ou de enxofre. Estes grupos podem conter, eventualmente, pelo menos 1 substituinte (de preferência 1 a 3) (c) um substituinte como definido para (c) e exemplificados antes. Exemplos destes grupos não substituídos incluem os grupos furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrazolilo, piranilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidrofuranilo, pirrolidinilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilooxazolinilo, isoxazolinilo, oxazolidinilo, pirrazolidinilo, piperazolinilo, dioxopiperazinilo, tetra-hidropirimidinilo, piperazinilo, dioxopiperazinilo, tetra-hidropirimidinilo, di-hidropiridazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidonilo, piperidonilo, piridonilo, 2H-pirrolilo, furazanilo e pirrazolinilo, especialmente os grupos furilo, pirrolilo, piridilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirrolidinilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, imidazolilo, piperazinilo, dioxopiperazinilo, morfolinilo, pirrolidonilo e piperidonilo. Estes grupos podem conter pelo menos um substituinte escolhido no grupo constituído pelos substituintes definidos para a alínea (c) anteriormente e exemplificados em seguida.

Quando o símbolo  $R_3$  representa um grupo cicloalquilo, este pode apresentar de 3 a 8 átomos de carbono e pode ser, eventualmente, substituído. Se é um composto substituído apresenta pelo menos um substituinte escolhido no grupo constituído pelos substituintes como definidos para símbolo



(c), anteriormente, e exemplificados em seguida. Exemplo destes grupos inclui os grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclopentilo e ciclo-octilo e seus análogos substituídos.

Quando  $R_3$  representa um grupo cicloalcenilo, este contém de 5 a 8 átomos de carbono e pode, eventualmente, conter substituintes. Se o grupo é substituído contém pelo menos um substituinte escolhido no grupo dos substituintes representados pelo símbolo (c) definido anteriormente e exemplificado em seguida. Existem pelo menos uma ou mais, de preferência 1 a 2, de preferência 1, ligação dupla carbono-carbono. Exemplo destes grupos inclui os grupos 1-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclopenten-1-ilo, 1-ciclo-hexen-1-ilo, 2-ciclo-hexen-1-ilo, 3-ciclo-hexen-1-ilo, 1-ciclo-hepten-1-ilo, 2-ciclo-hepten-1-ilo, 1-ciclo-octen-1-ilo, e 3-ciclo-octen-1-ilo e seus análogos substituídos.

Quando  $R_3$  representa um grupo cicloalquilo fundido com um grupo arilo, a parte cicloalquílica contém de 3 a 8 átomos de carbono e a fracção arilo tem entre 6 a 10 átomos de carbono, e de preferência, é o núcleo do benzeno. O grupo pode ser, eventualmente, substituído. Quando substituído contém pelo menos como substituinte um grupo escolhido nos substituintes como definidos para símbolo (c) anteriormente e exemplificados em seguida. Exemplo destes grupos inclui o grupo indanilo e tetra-hidronaftilo.

Exemplos de átomos e grupos que podem ser incluídos nos substituintes representados por (a) incluem:



1. grupos hidroxí;
  
2. grupos hidroxí com 1 a 20 átomos de carbono eventualmente contendo como substituintes pelo menos 1 grupo constituído por um grupo alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono tais como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, pentiloxi, metoximetoxi, 1-metoxietoxi, 2-metoxietoxi, butoximetoxi, 2-butoxietoxi, 3-etoxipropoxi, 3-metilbutoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1,1-dimetilpropoxi, hexiloxi, 1-metilpentiloxi, 4-metilpentiloxi, heptiloxi, 1-metil-hexiloxi, 2-metil-hexiloxi, 5-metil-hexiloxi, 3-etilpentiloxi, octiloxi, 2-metil-heptiloxi, 6-metil-heptiloxi, 2-etil-hexiloxi, 2-etil-3-metilpentiloxi, 3-etil-2-metilpentiloxi, noniloxi, 2-metiloctiloxi, 7-metiloctiloxi, 4-etil-heptiloxi, 3-etil-2-metil-hexiloxi, 2-etil-1-metil-hexiloxi, deciloxi, 2-metilnoniloxi, 8-metilnoniloxi, 5-etiloctiloxi, 3-etil-2-metil-heptiloxi, 3,3-dietil-hexiloxi, undeciloxi, 2-metildeciloxi, 9-metildeciloxi, 4-etilnoniloxi, 3,5-dimetilnoniloxi, 3-propiloctiloxi, 5-etil-4-metiloctiloxi, 1-pentil-hexiloxi, dodeciloxi, 1-metilundeciloxi, 10-metilundeciloxi, 3-etildeciloxi, 5-propilnoniloxi, 3,5-dietiloctiloxi, trideciloxi, 11-metildodeciloxi, 7-etilundeciloxi, 4-propildeciloxi, 5-etil-3-metildeciloxi, 3-pentiloctiloxi, tetradeciloxi, 12-metiltrideciloxi, 8-etildodeciloxi, 6-propilundeciloxi, 4-butildeciloxi, 2-pentilnoniloxi, pentadeciloxi, 13-metiltetradeciloxi, 10-etiltrideciloxi, 7-propildodeciloxi, 5-etil-3-metildodeciloxi, 4-pentildeciloxi, 1-hexilnoniloxi, hexadeciloxi, 14-metilpentadeciloxi, 6-etiltetradeciloxi, 4-propiltrideciloxi,

2-butildodeciloxi, heptadeciloxi, 15-metil-hexadeciloxi, 7-etilpentadeciloxi, 3-propiltetradeciloxi, 5-pentildodeciloxi, octadeciloxi, 16-metil-heptadeciloxi, 5-propilpentadeciloxi, nonadeciloxi, 17-metiloctadeciloxi, 4-etil-heptadeciloxi, icosiloxi e 18-metilnonadeciloxi, 3-etiloctadeciloxi;

3. grupos arilo com 6 a 14 átomos no núcleo eventualmente substituídos pelo menos por um substituinte escolhido no grupo dos substituintes como definidos para o símbolo (b) e exemplificados em seguida tal como por fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, fluorenilo, 1-antrilo e 1-fenantrilo;

4. grupos ariloxi com 6 a 10 átomos no núcleo contendo eventualmente como substituinte um grupo escolhido nos substituintes como definidos para o símbolo (b) anteriormente e exemplificados em seguida tal como por exemplo fenoxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi, fluoreniloxi, 1-antriloxi e 1-fenantriloxi;

5. grupos aciloxicarboxílicos alifáticos com 1 a 22 átomos, de preferência 1 a 20 átomos de carbono, tais como os grupos formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, valeriloxi, isovaleriloxi, pivaloiloxi, hexanoiloxi, 2-metilpentanoiloxi, 2-etilbutiriloxi, heptanoiloxi, 2-metilpentanoiloxi, 2-etilbutiriloxi, heptanoiloxi, 2-metil-hexanoiloxi, 4-metil-hexanoiloxi, 2-etilpentanoiloxi, octanoiloxi, 2-metil-heptanoiloxi, 4-metil-heptanoiloxi, 2-etil-hexanoiloxi, nonanoiloxi, 2-metiloctanoiloxi, 5-metiloctanoiloxi, 2-etil-heptanoiloxi, nonilcarboniloxi, decilcarboniloxi, 3-metilnonilcarboniloxi, 8-



metilnonilcarboniloxi, 3-etiloctilcarboniloxi, 3,7-  
 dimetiloctilcarboniloxi, undecilcarboniloxi,  
 dodecilcarboniloxi, tridecilcarboniloxi,  
 tetradecilcarboniloxi, pentadecilcarboniloxi,  
 hexadecilcarboniloxi, 1-metilpentadecilcarboniloxi, 14-  
 metilpentadecilcarboniloxi, 13,13-  
 dimetiltetradecilcarboniloxi, heptadecilcarboniloxi, 15-metil-  
 hexildecilcarboniloxi, octadecilcarboniloxi, 1-metil-  
 heptadecilcarboniloxi, nonadecilcarboniloxi, icosilcarboniloxi  
 e henicossilcarboniloxi;

6. grupos aciltio carboxílicos alifáticos com 1 a 22 átomos,  
 de preferência 1 a 20 átomos de carbono, tais como formiltio,  
 acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio,  
 valeriltio, pivaloiltio, hexanoiltio, 2-metilpentanoiltio, 2-  
 etilbutiriltio, heptanoiltio, 2-metil-hexanoiltio, 4-metil-  
 hexanoiltio, 2-etilpentanoiltio, octanoiltio, 2-metil-  
 heptanoiltio, 4-metil-heptanoiltio, 2-etil-hexanoiltio,  
 nonanoiltio, 2-metiloctanoiltio, 5-metiloctanoiltio, 2-etil-  
 heptanoiltio, nonilcarboniltio, decilcarboniltio, 3-  
 metilnonilcarboniltio, 8-metilnonilcarboniltio, 3-  
 etiloctilcarboniltio, 3,7-dimetiloctilcarboniltio,  
 undecilcarboniltio, dodecilcarboniltio, tridecilcarboniltio,  
 tetradecilcarboniltio,  
 pentadecilcarboniltiohexadecilcarboniltio, 1-  
 metilpentadecilcarboniltio, 14-metilpentadecilcarboniltio,  
 13,13-dimetiltetradecilcarboniltio, heptadecilcarboniltio, 15-  
 metil-hexadecilcarboniltio, octadecilcarboniltio, 1-metil-  
 heptadecilcarboniltio, nonadecilcarboniltio, icosilcarboniltio

e henicosilcarboniltio;

Estes grupos podem ser eventualmente substituídos, contendo como substituintes grupos escolhidos nos grupos como definidos para o símbolo (a) com a condição de que qualquer destes substituintes não seja posteriormente substituído por um grupo que é ou contém um de estes grupos acilcarboxílicos alifáticos;

7. grupos aciloxi carboxílicos alifáticos em que a parte arílica contém de 1 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, como substituintes, pelo menos um grupo escolhido nos substituintes como definidos para o símbolo (b), anteriormente, e exemplificados em seguida; os exemplos incluem os grupos benzoílo e naftoílo e seus análogos substituídos;

8. grupos de fórmula geral  $-NR_4R_5$ ,  $-CONHR_4R_5$  e  $-OCONHR_4R_5$  em que  $R_4$  e  $R_5$  representam cada um, independentemente, um grupo escolhido no grupo constituído por: átomos de hidrogénio, grupos alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, por exemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo e t-butilo; grupos aciloxi carboxílicos alifáticos com 1 a 20 átomos de carbono eventualmente contendo como substituintes um grupo escolhido no grupo constituído pelos substituintes representados pelo símbolo (a) e diferentes dos grupos representados pelas fórmulas gerais  $-NR_4R_5$ ,  $-CONHR_4R_5$  e  $-OCONHR_4R_5$ , por exemplo, como exemplificado anteriormente; grupos aciloxi carboxílicos aromáticos em que a fracção arílica contém de 1 a 10 átomos de carbono no núcleo e,

eventualmente, como substituintes, pelo menos 1 grupo escolhido no grupo de substituintes representados pelo símbolo (b) e definidos anteriormente e exemplificados em seguida, como por exemplo os exemplos citados anteriormente; grupos alcoxi carbonilo em que o grupo alcoxi contém de 1 a 20 átomos de carbono e, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido no grupo constituído pelos substituintes representados pelo símbolo (a) e diferentes dos grupos representados pelas fórmulas gerais  $-NR_4R_5$ ,  $-CONHR_4R_5$  e  $-OCONHR_4R_5$ , por exemplo aqueles grupos em que a parte alcoxi é como exemplificada anteriormente; grupos aquiltio com 1 a 4 átomos de carbono, contendo eventualmente pelo menos um substituinte escolhido no grupo como dos substituintes representados pelo símbolo (a) e diferentes dos grupos aquiltio, por exemplo metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio e t-butiltio; os grupos ariloxicarbonil em que a parte arílica contém de 1 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido no grupo constituído pelos substituintes representados pelo símbolo (b), definidos anteriormente, por exemplo grupos benzoílo ou naftilo e seus análogos substituídos;

9. grupos carboxi;

10. grupos alcoxicarbonil em que a parte alcoxi contém de 1 a 20 átomos de carbono como por exemplo nos grupos em que o grupo alcoxi está exemplificado como anteriormente

11. grupos ariloxycarbonil em que a parte arilica contém de 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido no grupo dos substituintes representados pelo símbolo (b) definidos anteriormente tais como os grupos em que a parte ariloxi foi exemplificada anteriormente;

12. grupos mercapto;

13. grupos alquiltio com 1 a 20 átomos de carbono tais como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, t-butiltio, pentiltio, 3-metilbutiltio, 2,2-dimetilpropiltio, hexiltio, 1-metilpentiltio, 4-metilpentiltio, heptiltio, 1-metil-hexiltio, 2-metil-hexiltio, 5-metil-hexiltio, 3-etilpentiltio, octiltio, 2-metil-heptiltio, 6-metil-heptiltio, 2-etil-hexiltio, 2-etil-3-metilpentiltio, 3-etil-2-metilpentiltio, noniltio, 2-metiloctiltio, 7-metiloctiltio, 4-etil-heptiltio, 3-etil-2-metil-hexiltio, 2-etil-1-metil-hexiltio, deciltio, 2-metilnoniltio, 8-metilnoniltio, 5-etiloctiltio, 3-etil-2-metil-heptiltio, 3,3-dietil-hexiltio, undeciltio, 2-metildeciltio, 9-metildeciltio, 4-etilnoniltio, 3,5-dimetilnoniltio, 3-propiloctiltio, 5-etil-4-metiloctiltio, 1-pentil-hexiltio, dodeciltio, 1-metilundeciltio, 10-metilundeciltio, 3-etildeciltio, 5-propilnoniltio, 3,5-dietiloctiltio, trideciltio, 11-metildodeciltio, 7-etilundeciltio, 4-propildeciltio, 5-etil-3-metildeciltio, 3-pentiloctiltio, tetradeciltio, 12-metiltrideciltio, 8-etildodeciltio, 6-propilundeciltio, 4-butildeciltio, 2-pentilnoniltio, pentadeciltio, 13-metiltetradeciltio, 10-

etiltrideciltio, 7-propildodeciltio, 5-etil-3-metildodeciltio, 4-pentildeciltio, 1-hexilnoniltio, hexadeciltio, 14-metilpentadeciltio, 6-etiltetradeciltio, 4-propiltetradeciltio, 2-butildodeciltio, heptadeciltio, 15-metil-hexadeciltio, 7-etilpentadeciltio, 3-propiltetradeciltio, 5-pentildodeciltio, octadeciltio, 16-metil-heptadeciltio, 5-propilpentadeciltio, nonadeciltio, 17-metiloctadeciltio, 4-etil-heptadeciltio, icosiltio, 18-metilnonadeciltio e 3-etiloctadeciltio;

14. grupos ariltio em que a parte arílica contém de 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido no grupo constituído pelos substituintes representados pelo símbolo (b) como definido anteriormente e exemplificados em seguida, tais como feniltio e naftiltio e seus análogos substituídos;

15. grupos aralquiltio em que a parte arílica contém de 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido no grupo constituído pelos substituintes representados pelo símbolo (b) definido antes e a parte alquílica contém de 1 a 4 átomos de carbono, tais como os grupos benziltio, fenetiltio, 1-fenetiltio, 1-, 2- e 3-fenetiltio, 1-, 2-, 3- 4- e 5-fenetiltio e 1 - e 2-naftilmetiltio;

16. grupos aralquilditio em que a parte arilo contém de 6 a 10 átomos de carbono e, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido no grupo constituído pelos substituintes representados pelo símbolo (b) definido antes e



a parte alquilo contém de 1 a 4 átomos de carbono, tais como grupos benzilditio, fenetilditio, 1-fenetilditio, 1-, 2- e 3-fenetilditio, 1-, 2-, 3- 4- e 5-fenetilditio e 1 - e 2-naftilmetilditio;

17. grupos arilditio em que a parte arilo contém de 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido no grupo constituído pelos substituintes representados pelo símbolo (b), definido antes e exemplificado em seguida, tal como os grupos fenilditio e naftilditio e seus análogos substituídos;

18. grupos alquilditio com 1 a 20 átomos de carbono tais como os análogos ditio dos grupos alquiltio exemplificados anteriormente;

19. grupos alquilsulfinilo com 1 a 20 átomos de carbono tais como análogos de sulfinilo dos grupos alquiltio exemplificados anteriormente;

20. grupos arilsulfinilo em que a parte arilo contém de 6 a 10 átomos de carbono e, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido no grupo constituído pelos substituintes representados pelo símbolo (b), definido antes, e exemplificados em seguida, tais como os grupos análogos de sulfinilo dos grupos ariltio, exemplificados antes;

21. grupos alquilsulfonilo com 1 a 20 átomos de carbono tais como os análogos de sulfonilo dos grupos alquiltio exemplificados antes;

22. grupos arilsulfonilo em que a parte arílica contém de 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido no grupo dos substituintes representados pelo símbolo (b), definido anteriormente, tais como os grupos análogos de sulfonilo e ariltio exemplificados antes;

23. grupos ciano;

24. grupos acil carboxílicos alifáticos com 1 a 20 átomos de carbono tais como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloílo, hexanoílo, 2-metilpentanoílo, 2-etilbutirilo, heptanoílo, 2-metilhexanoílo, 4-metilhexanoílo, 2-etilpentanoílo, octanoílo, 2-metilheptanoílo, 4-metilheptanoílo, 2-etilhexanoílo, nonanoílo, 2-metiloctanoílo, 5-metiloctanoílo, 2-etilheptanoílo, nonilcarbonilo, decilcarbonilo, 3-metilnonilcarbonilo, 8-metilnonilcarbonilo, 3-etiloctilcarbonilo, 3,7-dimetiloctilcarbonilo, undecilcarbonilo, dodecilcarbonilo, tridecilcarbonilo, tetradecilcarbonilo, pentadecilcarbonilo, hexadecilcarbonilo, 1-metilpentadecilcarbonilo, 14-metilpentadecilcarbonilo, 13,13-dimetiltetradecilcarbonilo, heptadecilcarbonilo, 15-metilhexadecilcarbonilo, octadecilcarbonilo, 1-metilheptadecilcarbonilo, nonadecilcarbonilo, icosilcarbonilo e henicosilcarbonilo;

25. grupos acil carboxílicos aromáticos em que a parte arílica contém de 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido no grupo

constituído pelos substituintes representados pelo símbolo (b), definido anteriormente, e exemplificados em seguida tais como grupos benzoílo e naftoílo e seus análogos substituídos;

26. grupos cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono no núcleo, contendo eventualmente pelo menos um substituinte escolhido no grupo constituído por grupos alquilo com 1 a 4 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclopentilo e ciclooctilo e seus análogos substituídos, especialmente os grupos insubstituídos e aqueles que têm pelo menos como substituinte um grupo metilo;

27. grupos cicloalcenilo com 5 a 8 átomos no núcleo e, eventualmente, como substituintes pelo menos um substituinte escolhido no grupo constituído por grupos alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, tais como 1-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclopenten-1-ilo, 1-ciclo-hexen-1-ilo, 2-ciclo-hexen-1-ilo, 3-ciclo-hexen-1-ilo, 1-ciclo-hepten-1-ilo, 2-ciclo-hepten-1-ilo, 1-cicloocten-1-ilo e 3-cicloocten-1-ilo e seus análogos substituídos, especialmente os grupos insubstituídos e aqueles que têm pelo menos como substituinte um grupo metilo;

28. grupos sililo tri-substituídos em que os substituintes são escolhidos, independentemente, no grupo constituído por grupos alquilo com 1 a 6 átomos de carbono e grupos arilo com 6 a 10 átomos de carbono, em que de preferência todos 3 ou 2 ou 1 dos substituintes são grupos alquilo com 1 a 5 átomos, de preferência com 1 a 4 átomos de carbono e nenhum, 1 ou 2 dos substituintes são grupos arilo, como definido anteriormente,

mas de preferência grupos fenilo ou fenil substituído:

grupos tri-alquil(inferior) sililo como por exemplo trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, t-butilo, dimetilsililo, metildiisopropilsililo, metildi-t-butilsililo e triisopropilsililo; e grupos tri-alquil(inferior)sililo em que 1 ou 2 dos grupos alquilo têm como substituintes grupos arilo tais como difenilmetilsililo, difenilbutilsililo, difenil-t-butilsililo, difenilisopropilsililo e fenildiisopropilsililo;

29. grupos heterocíclicos com 5 a 6 átomos no núcleo dos quais 1 a 3 são escolhidos no grupo constituído pelos átomos de azoto, oxigénio e enxofre e o grupo heterocíclico referido podendo conter pelo menos 1 substituinte escolhido no grupo constituído pelos substituintes representados pelo símbolo (c) referido anteriormente, tais como os definidos antes relativamente aos grupos que podem ser representados pelo símbolo  $R_3$ ; e

30. átomos de halogéneo tais como cloro, flúor, bromo e iodo.

Exemplos de grupos e átomos que podem ser incluídos nos substituintes representados pelo símbolo (b) inclui:

grupos alquilo com 1 a 8 átomos de carbono tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 4-metilpentilo, heptilo, 1-metil-hexilo, 2-metil-hexilo, 5-metil-hexilo, 3-etilpentilo, octilo, 2-metil-heptilo, 6-metil-heptilo, 2-etil-

hexilo, 2-etil-3-metilpentilo e 3-etil-2-metilpentilo; e hidroxi, alcoxi, arilo, ariloxi, alcoxi alifático, aciloxi aromático, carboxi, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, mercapto, alquiltio, ariltio, aralquiltio, aralquilditio, arilditio, alquilditio, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ciano, e grupos acilo aromáticos e alifáticos e heterocíclicos de fórmulas gerais  $-NR_4R_5$ ,  $-CONHR_4R_5$ , e  $-OCONHR_4R_5$  e átomos de halogéneo, como exemplificado relativamente aos substituintes representados pelo símbolo (a).

Os substituintes representados pelo símbolo (c) podem ser um átomo de oxigénio para formar um grupo oxo ( $>C=O$ ) com o átomo de carbono a que se liga ou podem ser outros grupos e átomos diversos como exemplificado relativamente aos substituintes representados pelos símbolos (a) e (b).

Muitos dos compostos da presente invenção apresentam actividade antitumoral, como referido anteriormente. Outros podem ter valores como intermédios para a preparação doutros compostos da presente invenção que podem apresentar maior actividade.

Classes preferidas dos compostos da presente invenção incluem as dos compostos de fórmula geral I na qual  $R_1$  e  $R_2$  representam, cada um, um grupo de fórmula geral  $R_3-CO-$  e os grupos representados por  $R_3$ , iguais ou diferentes, são escolhidos no grupo constituído por:

grupos alquilo insubstituídos com 9 a 20 átomos de carbono;  
grupos alquilo substituídos com 10 a 20 átomos de carbono ou  
contendo pelo menos um substituinte escolhido no grupo  
constituído pelos substituintes representados pelo símbolo (d)  
como definido antes;

grupos alcenilo insubstituídos com 9 a 20 átomos de carbono;  
grupos alcenilo substituídos com 10 a 20 átomos de carbono e  
contendo pelo menos um substituinte escolhido no grupo  
constituído pelos substituintes representados pelo símbolo (d)  
definido antes;

grupos alcinilo insubstituídos com 8 a 10 átomos de carbono; e  
grupos alcinilo substituídos com 8 a 10 átomos de carbono  
contendo pelo menos como substituinte um grupo escolhido no  
grupo constituído pelos substituintes representados pelo  
símbolo (d) definido antes;

**substituintes (d):**

grupos hidroxí, hidroxí protegidos, amino, amino protegidos e  
de forma geral  $-NR_6R_7$ ,

na qual

$R_6$  e  $R_7$  representam, cada um, independentemente, um grupo  
escolhido no grupo constituído por grupos alquilo com 1 a  
4 átomos de carbono, grupos alquil carbonilo com um total  
de 2 a 5 átomos de carbono, benzoílo eventualmente  
substituído em que o substituinte se escolhe no grupo  
constituído pelos substituintes representados pelo

símbolo (b) definido antes, grupos alcoxi carbonilo com 2 a 5 átomos de carbono, grupos fenoxicarbonilo eventualmente substituído, contendo como substituinte, um grupo escolhido no grupo constituído pelos substituintes representados pelo símbolo (b) como definido antes;

grupos carboxi, carboxi protegidos, mercapto, eventualmente protegidos, alcoxi com 1 a 8 átomos de carbono, alquiltio com 1 ou 2 átomos de carbono, grupos fenilo eventualmente substituídos tendo como substituintes um grupo escolhido no grupo dos substituintes representados pelo símbolo (b) definido antes, grupos fenoxi, eventualmente substituídos em que o substituinte se escolhe no grupo constituído pelos substituintes representados pelo símbolo (b) definido antes, grupos alquilcarboniloxi com 2 a 9 átomos de carbono, benzoiloxi, grupos nitro, grupos alcoxycarbonil com 2 a 5 átomos de carbono, grupos carbamoilo, grupos alquiltio com 1 a 8 átomos de carbono, grupos feniltio, grupos alquiltio com 1 ou 2 átomos de carbono e substituídos por 1 ou 2 grupos fenilo, grupos alquilditio com 1 a 2 átomos de carbono e substituídos por um grupo fenilo, grupos fenilditio, grupos alquilditio com 1 a 8 átomos de carbono, grupos alquilsulfinilo com 1 a 8 átomos de carbono, grupos fenilsulfinilo, grupos alquilsulfonilo com 8 átomos de carbono, grupos fenilsulfonilo, grupos ciano, alquilcarbonilo com 2 a 9 átomos de carbono, grupos benzoilo, grupos carbamoiloxi, grupos heterocíclicos com 5 a 6 átomos no núcleo em que um constitui um heteroátomo escolhido no grupo constituído pelos átomos de azoto, oxigénio ou enxofre e

átomos de halogéneo.

Classes mais preferidas de compostos da presente invenção incluem os compostos de fórmula geral I na qual  $R_1$  e  $R_2$  representam, cada um, um grupo de fórmula geral  $R_3-CO-$  e os grupos representados por  $R_3$ , iguais ou diferentes, são escolhidos no grupo constituído por:

grupos alquilo insubstituídos com 9 a 20 átomos de carbono;

grupos alquilo substituídos com 10 a 20 átomos de carbono e contendo pelo menos um substituinte escolhido no grupo constituído pelos substituintes representados pelo símbolo (e) como definido em seguida;

grupos alcenilo insubstituídos com 9 a 20 átomos de carbono;

grupos alcenilo substituídos com 10 a 20 átomos de carbono, contendo pelo menos um substituinte escolhido no grupo constituído pelos substituintes representados pelo símbolo (e) definido em seguida;

grupos alcinilo insubstituídos com 8 a 10 átomos de carbono; e

grupos alcinilo substituídos com 8 a 10 átomos de carbono, contendo pelo menos um substituinte escolhido no grupo constituído pelos substituintes representados pelo símbolo (e) definido em seguida;

**substituintes (e):**

grupos hidroxí ou hidroxí protegidos, grupos amino ou amino protegidos, grupos carboxí u carboxí protegidos, grupos



mercaptop ou mercaptop protegidos, grupos alcoxi com 1 a 8 átomos de carbono e grupos alquiltio com 1 a 20 átomos de carbono.

As classes mais preferidas de compostos da presente invenção incluem os compostos de fórmula geral I na qual  $R_1$  e  $R_2$  representam, cada um, um grupo de fórmula geral  $R_x-CO-$  e os grupos representados por  $R_x$ , iguais ou diferentes, são escolhidos no grupo constituído por:

grupos alquilo insubstituídos com 9 a 20 átomos de carbono; e grupos alcenilo insubstituídos com 9 a 20 átomos de carbono.

Em qualquer dos compostos da presente invenção que contém um grupo hidroxil, amino, mercaptop ou carboxil, qualquer destes grupos pode ser protegido por um grupo de protecção apropriado. Quando o grupo de protecção num composto se destina para utilização apenas como intermédio químico a sua natureza não é crítica para esta invenção e qualquer grupo de protecção conhecido pode ser utilizado. Quando o composto resultante se destina a aplicação terapêutica o grupo de protecção deve ser aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Exemplos de grupos protectores hidroxil incluem:

1. grupos acilo alifáticos, por exemplo: grupos alquilcarbonilo com 1 a 20 átomos de carbono tais como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoílo, pivaloílo, valeril, isovaleril, octanoílo,

lauroílo, miristoílo, tridecanoílo, palmitoílo e estearoílo; grupos halogenoalquilcarbonilos, especialmente grupos halogenoacetilo tais como cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo e trifluoroacetilo; grupos alcoxi inferior alquilcarbonilo especialmente os que contêm de 3 a 7 átomos de carbono tais como os grupos metoxiacetilo, alquilcarbonilo insaturado tal como (E)-2-metil-2-butenoílo;

2. grupos acilo aromáticos, especialmente os grupos arilcarbonilo tais como benzoílo,  $\alpha$ -naftoílo e  $\beta$ -naftoílo; grupos halogenoarilcarbonilo tais como 2-bromobenzoílo e 4-clorobenzoílo; grupos alquil inferior arilcarbonilo, especialmente os que contêm na parte alquilo 1 a 4 átomos de carbono e a parte arilo é constituída por um grupo fenilo tais como 2,4,6-trimetilbenzoílo e 4-toloílo; grupos alcoxi inferior arilcarbonilo, especialmente aqueles em que a parte alcoxi contêm de 1 a 4 átomos de carbono e a parte arílica é representada por um grupo fenilo tais como o grupo 4-anisoílo; grupos nitroarilcarbonilo, especialmente aqueles em que a parte arilo contêm um grupo fenilo tal como 4-nitrobenzoílo e 2-nitrobenzoílo; grupos alcoxi inferior carbonilarilcarbonilo ou especialmente aqueles em que o grupo alcoxi contêm de 1 a 4 átomos de carbono e o grupo aril é um grupo fenilo tal como 2-(metoxicarbonil)benzoílo; grupos arilarilcarbonilo especialmente aqueles em que a parte arílica contêm, eventualmente, como substituinte um grupo fenilo tal como o grupo 4-fenilbenzoílo;

3. os tetra-hidropiraniolo e tetra-hidrotiopiraniolo tais como os grupos tetra-hidropiraniolo-2-ilo, 3-bromotetra-hidropiraniolo-2-ilo, 4-metoxitetra-hidropiraniolo-4-ilo, tetra-hidrotiopiraniolo-2-ilo e 4-metoxitetra-hidrotiopiraniolo-4-ilo;

4. grupos tetra-hidrofuraniolo e tetra-hidrotienilo tais como os grupo tetra-hidrofuraniolo-2-ilo e tetra-hidrotien-2-ilo;

5. grupos sililo, especialmente os grupos trialkil-inferior-sililo, tais como os grupos trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, t-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, metildi-t-butilsililo e triisopropilsililo; e grupos trialkil-inferior-sililo em que 1 ou 2 dos grupos alkilo têm como substituintes um grupo arilo, tais como os grupos difenilmethylsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo e fenildiisopropilsililo;

6. grupos alcoximetilos especialmente os grupos alcoxil inferior metilo tais como metoximetilo, 1,1-dimetil-1-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo e t-butoximetilo; grupos alcoxil inferior alcoxil inferior-metilo especialmente os grupos em que cada um dos grupos alcoxil contém de 1 a 4 átomos de carbono tais como 2-metoxietoximetilo; grupos halogeno alcoxil inferior substituído metilo tais como 2,2,2-tricloroetoximetilo e grupo bis(2-cloroetoxil)-metilo;

7. grupos etil substituídos, especialmente grupo alcoxil inferior etilo tais como os grupos etoxietilo e 1-(isopropoxil)-etilo; grupos halogenoetilo tais como o grupo

2,2,2-tricloroetilo; grupos arilseleniletilo tais como o grupo 2-(fenilselenil)-etilo;

8. grupos aralquilo e especialmente grupos alquilo inferior, por exemplo com 1 a 4 átomos de carbono, contendo como substituintes 1 a 3 grupos arilo, especialmente com 6 a 10 átomos no núcleo, tais como benzilo,  $\alpha$ -naftilmetilo,  $\beta$ -naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo,  $\alpha$ -naftildifenilmetilo e 9-antrilmetilo; e os grupos em que a parte arílica contém como substituinte um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, halogeno ou ciano tais como 4-metilbenzilo, 2,4,6-trimetilbenzilo, 3,4,5-trimetilbenzilo, 4-metoxibenzilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 4,4'-dimetoxitrifenilmetilo, 2-nitrobenzilo, 4-nitrobenzilo, 4-clorobenzilo, 4-bromobenzilo, 4-cianobenzilo, 4-cianobenzildifenilmetilo, bis(2-nitrofenil)-metilo e piperonilo;

9. grupos alcóxicarbonilo, incluindo os grupo alcoxi inferior carbonilo tais como os grupos metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, t-butoxicarbonilo e isobutoxicarbonilo; grupos alcoxi inferior carbonilo contendo pelo menos como substituinte um átomo de halogéneo ou um grupo tri-(alquil inferior)-sililo como, por exemplo, 2,2,2-tricloroetóxicarbonilo e o grupo 2-trimetilsilil-etóxicarbonilo;

10. grupos alcenilóxicarbonilo, como por exemplo vinilóxicarbonilo e alilóxicarbonilo;

11. grupo ariloxycarbonilo em que a parte alquíllica contém, de preferência, 1 a 4 átomos de carbono e a fracção aríllica ou partes, de preferência, contém 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, 1 ou 2 substituintes, representados por grupos alcoxi inferior e/ou nitro e nos seus núcleos arílicos tais como os grupos benziloxycarbonilo, 4-metoxi-benziloxycarbonilo, 3,4-dimetoxibenziloxycarbonilo, 2-nitrobenziloxycarbonilo e 4-nitrobenziloxycarbonilo; os grupos de protectores hidroxí mencionados antes são para a protecção dos grupos hidroxí durante uma reacção. Além destes, podem mencionar-se grupos protectores que facilmente se podem hidrolisar in vivo quando administrados a um organismo vivo e que podem ser utilizados para formar um pró-fármaco tais como o grupo pivaloíloximetoxycarbonilo.

Exemplos de grupos de protectores amino, embora não particularmente limitados incluem:

1. grupos acilo alifáticos incluindo: grupos alquilcarbonilo tais como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentaóilo, pivaloílo, valerilo, isovalerilo, octanoílo, lauroílo, miristoílo, tridecanoílo, palmitoílo e esteroílo; grupos acil-halogenoalifáticos como por exemplo cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo e trifluoroacetilo; grupos alcoxi inferior acilo alifáticos tais como metoxiacilo; e grupos acilo alifáticos tais como o grupo (E)-2-metil-2-butenoílo;

2. grupos acilo aromáticos, incluindo: grupos arilcarbonilo tais como benzoílo,  $\alpha$ -naftoílo e  $\beta$ -naftoílo; grupos

halogenoarilcarbonilo tais como 2-bromobenzoílo e 4-clorobenzoílo; grupos alquil inferior arilcarbonilo como, por exemplo, 2,4,6-trimetilbenzoílo e 4-toloílo; grupos alcoxi inferior arilcarbonilo, tais como o grupo 4-anisoílo; grupos nitroarilcarbonilo como, por exemplo, o grupo nitrobenzoílo e o grupo dinitrobenzoílo; grupos alcoxi inferior carbonilarilcarbonilo como, por exemplo, o grupo 2-(metoxicarbonil)benzoílo; e grupos arilarilcarbonilo como, por exemplo, o grupo 4-fenilbenzoílo;

3. grupos alcoxicarbonilo, incluindo: grupo alcoxi inferior carbonilo tais como os grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo e isobutoxicarbonilo; grupos alcoxi inferior carbonilo substituídos, contendo pelo menos, como substituintes, um ou mais átomos de halogéneo e/ou grupos tri-(alquil inferior)-sililo como, por exemplo, o grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo e o grupo 2-trimetilsililetoxicarbonilo;

4. grupos alceniloxicarbonilo como, por exemplo, o grupo viniloxicarbonilo e o grupo aliloxicarbonilo;

5. grupos aralquiloxicarbonilo, contendo, eventualmente, com 1 ou 2 substituintes grupos alcoxi ou nitro no seu núcleo arilo, como, por exemplo, o grupo benziloxicarbonilo, 4-metoxibenziloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenziloxicarbonilo, 2-nitrobenziloxicarbonilo e 4-nitrobenziloxicarbonilo;


6. grupos sililo, incluindo: os grupos tri(alquilo inferior)-sililo como, por exemplo, o grupo trimetilsililo,

trietilsililo, isopropildimetilsililo, t-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, metildi-t-butilsililo e triisopropilsililo; grupos trialquil-inferior-sililo em que 1 ou 2 dos grupos alquilo foi substituído por um ou dois grupo arilo, tais como os grupos difenilmetilsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo e fenildiisopropilsililo;

7. grupos aralquilo incluindo: grupos alquilo inferior contendo como substituintes 1 ou 3 grupos arilo como, por exemplo, os grupos benzilo, fenetilo, 3-fenilpropilo,  $\alpha$ -naftilmetilo,  $\beta$ -naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo,  $\alpha$ -naftildifenilmetilo e 9-antrilmetilo e estes grupos em que a parte arílica contém como substituintes um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro ou ciano ou átomos de halogéneo, como, por exemplo, os grupos 4-metilbenzilo, 2,4,6-trimetilbenzilo, 3,4,5-trimetilbenzilo, 4-metoxibenzilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobenzilo, 4-nitrobenzilo, 4-clorobenzilo, 4-bromobenzilo, 4-cianobenzilo, 4-cianobenzildifenilmetilo, bis(2-nitrofenil)-metilo e piperonilo; e

8. grupos metileno substituídos capazes de formarem uma base de Schiff tais como os grupos N,N-dimetilaminometileno, benzilideno, 4-metoxibenzilideno, 4-nitrobenzilideno, salicilideno, 5-clorosalicilideno, difenilmetileno e (5-cloro-2-hidroxifenil)-fenilmetileno.

Exemplos de grupos de protecção mercapto incluem:

- 
1. grupos aralquilo incluindo os grupos monoarilalquilo como, por exemplo, os grupos benzilo, *p*-metoxibenzilo e *p*-nitrobenzilo; grupos di- e tri-arilmetilo como os grupos difenilmetilo, 4,4'-dimetoxidifenilmetilo e tritilo;
  2. grupos piranilo como por exemplo o grupo 2-tetrahidropiranilo;
  3. grupos acilo alifáticos e aromáticos como, por exemplo os grupos acetilo e benzoílo;
  4. grupos aralquiloxicarbonilo como, por exemplo, o grupo benziloxicarbonilo e o grupo *p*-metoxibenziloxicarbonilo;
  5. grupos alcóxicarbonilo como, por exemplo, o grupo *t*-butoxicarbonilo; e
  6. grupos piridinossulfonilo como o grupo S-2-piridinossulfonilo e o grupo S-3-nitro-2-piridinossulfonilo.

Exemplos de grupos protectores carboxi apropriados podem citar-se os grupos para a protecção durante a reacção e incluem:

1. grupos alquilo inferior como, por exemplo, os grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, pentilo e hexilo;
2. grupos alquilo inferior halogenados como, por exemplo, os grupos 2,2,2-tricloroetilo, 2-bromoetilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo e 2,2-dibromoetilo;



3. grupos aralquilo incluindo os grupos alquilo inferior, contendo como substituintes 1 a 3 grupos arilo como, por exemplo, os grupos benzilo, fenetilo, trifenilpropilo,  $\alpha$ -naftilmetilo,  $\beta$ -naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo,  $\alpha$ -naftildifenilmetilo e 9-antrilmetilo, tais como os grupos em que a parte arilo contém como substituinte um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, um átomo de halogéneo ou um grupo ciano, como por exemplo os grupos 4-metilbenzilo, 2,4,6-trimetilbenzilo, 3,4,5-trimetilbenzilo, 4-metoxibenzilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobenzilo, 4-nitrobenzilo, 4-clorobenzilo, 4-bromobenzilo, 4-cianobenzilo, 4-cianobenzildifenilmetilo, bis(2-nitrofenil)-metilo e piperonilo.

Alternativamente, um grupo protector carboxi apto a sofrer a hidrólise in vivo e deste modo utilizável para a preparação do pró-fármaco para administração a organismo vivo podem ser exemplificados por:

1. grupos alcoximetilo incluindo alcoxi inferior metilo tais como os grupos metoximetilo, 1,1-dimetil-1-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo e t-butoximetilo; grupos alcoxi inferior alcoxi-inferior-metilo tais como o grupo 2-metoxietoximetilo; grupos alcoxi-inferior metilo halogenado como por exemplo o grupo 2,2,2-tricloroetoximetilo e o grupo bis(2-cloroetoxi)-metilo;

2. grupos etilo substituídos incluindo grupos alcoxi inferior etilo tais como os grupos 1-etoxietilo, 1-metil-1-metoxietilo e 1-(isopropoxi)-etilo; grupos halogenoetilo tais

como o grupo 2,2,2-tricloroetilo; e grupos arilseleniletos tais como o grupo 2-(fenilselenil)-etilo;

3. Aciloximetil alifáticos como, por exemplo, os grupos acetoximetil, propioniloximetil, butiriloximetil e pivaloiloximetil;

4. grupos 1-alcoxi-inferior-carboniloxietil como, por exemplo, os grupos 1-metoxicarboniletóxi-etil, 1-etoxicarboniloxietil, 1-propoxicarboniloxietil, 1-isopropoxicarboniloxietil, 1-butoxicarboniloxietil, 1-isobutoxicarboniloxietil e 1-ciclo-hexiloxicarboniloxietil;

5. o grupo ciclo-hexiloxicarboniloxi-(ciclo-hexil)-metil;

6. o grupo ftalidil; e

7. o grupo (2-oxo-5-metil)-1,3-dioxolen-4-il)-metil.

Os compostos da presente invenção podem conter átomos de carbono assimétrico e/ou ligações duplas carbono-carbono e podem, portanto, formar isômeros ópticos e/ou isômeros cis/trans. Embora todos tenham aqui sido referidos por uma forma única, a presente invenção abrange as misturas dos isômeros quando obtidos no decurso da síntese ou por mistura e os isômeros individuais isolados que podem preparar-se por síntese estereoespecífica ou por separação de uma mistura sintetizada utilizando-se métodos convencionais.

Exemplos de compostos específicos da presente invenção são os compostos de fórmula geral I, citados anteriormente, na qual  $R_1$  e  $R_2$  têm os significados definidos no Quadro 1. No Quadro 1

as abreviaturas seguintes são utilizadas para referir certos grupos substituintes:

Ac	acetilo
Aoc	aliloxicarbonilo
Boz	benzoílo
Bu	butilo
cBu	ciclobutilo
Byr	butirilo
Bz	benzilo
Car	carbamoílo
Dco	decanoílo
Ddc	dodecilo
Et	etilo
Etc	etoxicarbonilo
Fmoc	fluoenilmetoxicarbonilo
Fur	furilo
cHex	ciclo-hexenilo
cHp	ciclo-heptilo
Hpo	heptanoílo
Hx	hexilo
cHx	ciclo-hexilo
Hxo	hexanoílo
Ind	indolilo
Isox	isoxazolilo
Me	metilo
Mec	metoxicarbonilo
Mem	metoxietoximetilo
Mom	metoximetilo

Mor	morfolino
Np	naftilo
Oc	octilo
cOc	ciclooctilo
cPen	ciclopentenilo
Ph	fenilo
Pip	piperidilo
Piz	piperazinilo
Pn	pentilo
cPn	ciclopentilo
Pr	propilo
cPr	ciclopropilo
Prn	propionilo
Pyr	piridilo
Pyrd	pirrolidinilo
Retio	retinoílo
Thi	tienilo
Thiz	tiazolilo
Troc	tricloroetoxicarbonilo

4.

Quadro 1

Comp.		
Nº.	R1	R2
1	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CO-	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CO-
2	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CO-	H
3	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CO-
4	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-
5	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO-
6	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO-
7	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO-
8	H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO-
9	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CO-
10	H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CO-
11	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO-
12	H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO-
13	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CO-
14	H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CO-
15	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO-
16	H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO-
17	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CO-
18	H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CO-
19	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO-
20	H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO-
21	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CO-
22	H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CO-
23	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CO-
24	H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CO-
25	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO-
26	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO-	H
27	H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO-
28	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO-

4.

Quadro 1 (cont.)

Comp.		
No.	R1	R2
29	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}-$	H
30	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{CO}-$
31	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$
32	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$	H
33	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$
34	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{CO}-$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{CO}-$
35	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{CO}-$
36	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}-$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}-$
37	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}-$
38	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{19}\text{CO}-$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{19}\text{CO}-$
39	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{19}\text{CO}-$
40	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{CO}-$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{CO}-$
41	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{CO}-$
42	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CO}-$	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CO}-$
43	H	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CO}-$
44	$(\text{CH}_3)_3\text{CCO}-$	$(\text{CH}_3)_3\text{CCO}-$
45	H	$(\text{CH}_3)_3\text{CCO}-$
46	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CO}-$	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CO}-$
47	H	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CO}-$
48	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCO}-$	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCO}-$
49	H	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCO}-$
50	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCO}-$	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCO}-$
51	H	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCO}-$
52	$\text{EtCH}=\text{CHCO}-$	$\text{EtCH}=\text{CHCO}-$
53	H	$\text{EtCH}=\text{CHCO}-$
54	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$
55	H	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$
56	$\text{PrCH}=\text{CHCO}-$	$\text{PrCH}=\text{CHCO}-$

4

Quadro 1 (cont.)

Comp.		
No.	R1	R2
57	H	PrCH=CHCO-
58	EtCH=CHCH <sub>2</sub> CO-	EtCH=CHCH <sub>2</sub> CO-
59	H	EtCH=CHCH <sub>2</sub> CO-
60	PnCH=CHCO-	PnCH=CHCO-
61	H	PnCH=CHCO-
62	HxCH=CHCO-	HxCH=CHCO-
63	H	HxCH=CHCO-
64	H <sub>2</sub> C=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO-	H <sub>2</sub> C=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO-
65	H	H <sub>2</sub> C=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO-
66	H <sub>2</sub> C=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CO-	H <sub>2</sub> C=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CO-
67	H	H <sub>2</sub> C=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CO-
68	BuCH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO-	BuCH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO-
69	H	BuCH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO-
70	HxCH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO-	HxCH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO-
71	H	HxCH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO-
72	OcCH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO-	OcCH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO-
73	H	OcCH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO-
74	Bu(CH <sub>2</sub> CH=CH) <sub>2</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO-	Bu(CH <sub>2</sub> CH=CH) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO-
75	H	Bu(CH <sub>2</sub> CH=CH) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO-
76	Me(CH <sub>2</sub> CH=CH) <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO-	Me(CH <sub>2</sub> CH=CH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO-
77	H	Me(CH <sub>2</sub> CH=CH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO-
78	Bu(CH <sub>2</sub> CH=CH) <sub>3</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO-	Bu(CH <sub>2</sub> CH=CH) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO-
79	Pn(CH=CHCH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	Pn(CH=CHCH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-
80	Me(CH <sub>2</sub> CH=CH) <sub>6</sub> - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	Me(CH <sub>2</sub> CH=CH) <sub>6</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-

4.

Quadro 1 (cont.)

Comp.		
NO.	R1	R2
81	H	Pn(CH=CHCH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-
82	HxC(OH)H-CH <sub>2</sub> CH=CHCO-	HxC(OH)H-CH <sub>2</sub> CH=CHCO-
83	H	HxC(OH)H-CH <sub>2</sub> CH=CHCO-
84	HOCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO-	HOCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO-
85	H	HOCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO-
86	(4-MeOPh) <sub>2</sub> PhC- -OCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO-	(4-MeOPh) <sub>2</sub> PhC-OCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO-
87	H	(4-MeOPh) <sub>2</sub> PhC-OCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO-
88	HC=C. CO	HC=C. CO
89	H	HC=C. CO
90	MeC=C. CO	MeC=C. CO
91	H	MeC=C. CO
92	PnC=C. CO	PnC=C. CO
93	H	PnC=C. CO
94	MeOCH <sub>2</sub> . CO	MeOCH <sub>2</sub> . CO
95	MeOCH <sub>2</sub> . CO	H
96	H	MeOCH <sub>2</sub> . CO
97	DdcOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> . CO	DdcOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> . CO
98	H	DdcOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> . CO
99	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> . CO	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> . CO
100	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> . CO	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> . CO
101	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> . CO	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> . CO
102	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> . CO	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> . CO
103	H	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> . CO
104	PhOCH <sub>2</sub> . CO	PhOCH <sub>2</sub> . CO
105	H	PhOCH <sub>2</sub> . CO
106	Bz. CO	Bz. CO
107	H	Bz. CO



4

Quadro 1 (cont.)

---

**Comp.**

**NO.**

**R1**

**R2**

---

108	2-PhPrn	2-PhPrn
109	H	2-PhPrn
110	3-PhPrn	3-PhPrn
111	H	3-PhPrn
112	6-PhHxo	6-PhHxo
113	PhCH=CH. CO	PhCH=CH. CO
114	H	PhCH=CH. CO
115	$\beta$ -Np. CH <sub>2</sub> . CO	$\beta$ -Np. CH <sub>2</sub> . CO
116	H	$\beta$ -Np. CH <sub>2</sub> . CO
117	Boz	Boz
118	H	Boz
119	2-Fur. CO	2-Fur. CO
120	H	2-Fur. CO
121	2-Fur. CH=CH. CO	2-Fur. CH=CH. CO
122	3-Thi. CO	3-Thi. CO
123	H	3-Thi. CO
124	2-Thi. CH=CH. CO	2-Thi. CH=CH. CO
125	3-Thi. CO	H
126	2-Thi. CO	2-Thi. CO
127	H	2-Thi. CO
128	2-ThiCH <sub>2</sub> . CO	2-ThiCH <sub>2</sub> . CO
129	H	2-ThiCH <sub>2</sub> . CO
130	2-NH <sub>2</sub> -4-Thiz. CH <sub>2</sub> . CO	2-NH <sub>2</sub> -4-Thiz. CH <sub>2</sub> . CO
131	H	2-NH <sub>2</sub> -4-Thiz. CH <sub>2</sub> . CO
132	5-oxo-2-Pyrd. CO	5-oxo-2-Pyrd. CO
133	H	5-oxo-2-Pyrd. CO
134	3-Isox. CO	3-Isox. CO
135	H	3-Isox. CO

4

Quadro 1 (cont.)

Comp.		
NO.	R1	R2
136	4-Isox. CO	4-Isox. CO
137	H	4-Isox. CO
138	6-oxo-2-Pip. CO	6-oxo-2-Pip. CO
139	H	6-oxo-2-Pip. CO
140	3-NH <sub>2</sub> Prn	3-NH <sub>2</sub> Prn
141	H	3-NH <sub>2</sub> Prn
142	6-NH <sub>2</sub> Hxo	6-NH <sub>2</sub> Hxo
143	H	6-NH <sub>2</sub> Hxo
144	H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> . CO	H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> . CO
145	H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> . CO	H
146	H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> . CO	H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> . CO
147	H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> . CO	H
148	TrocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> . CO	TrocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> . CO
149	TrocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> . CO	H
150	TrocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> . CO	TrocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> . CO
151	TrocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> . CO	H
152	TrocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> . CO	TrocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> . CO
153	H	TrocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> . CO
154	TrocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> . CO	TrocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> . CO
155	H	TrocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> . CO
156	AocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> . CO	AocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> . CO
157	H	AocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> . CO
158	AocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> . CO	AocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> . CO
159	AocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> . CO	H
160	AocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> . CO	AocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> . CO
161	H	AocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> . CO
162	AocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> . CO	AocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> . CO
163	H	AocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> . CO

4.

Quadro 1 (cont.)

Comp.		
No.	R1	R2
164	FmocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> ·CO	FmocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> ·CO
165	Ph <sub>3</sub> C. S. NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> ·CO	Ph <sub>3</sub> C. S. NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> ·CO
166	ClCH <sub>2</sub> CO	ClCH <sub>2</sub> CO
167	H	ClCH <sub>2</sub> CO
168	FCH <sub>2</sub> CO	FCH <sub>2</sub> CO
169	H	FCH <sub>2</sub> CO
170	BrCH <sub>2</sub> CO	BrCH <sub>2</sub> CO
171	H	BrCH <sub>2</sub> CO
172	BrCH <sub>2</sub> CO	H
173	ICH <sub>2</sub> CO	ICH <sub>2</sub> CO
174	ICH <sub>2</sub> CO	H
175	H	ICH <sub>2</sub> CO
176	MeSCH <sub>2</sub> CO	MeSCH <sub>2</sub> CO
177	H	MeSCH <sub>2</sub> CO
178	MeS(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO	MeS(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO
179	MeS(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO	MeS(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO
180	MeS(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO	MeS(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO
181	MeS(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	MeS(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO
182	MeSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO	MeSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO
183	H	MeSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO
184	MeSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO	MeSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO
185	MeSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO	MeSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO
186	MeSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	MeSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO
187	MeSO. CH <sub>2</sub> CO	MeSO. CH <sub>2</sub> CO
188	H	MeSO. CH <sub>2</sub> CO
189	MeSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO	MeSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO
190	MeSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO	MeSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO
191	MeSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	MeSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO

4.

Quadro 1 (cont.)

Comp.		
No.	R1	R2
192	HxS. CH <sub>2</sub> CO	HxS. CH <sub>2</sub> CO
193	H	HxS. CH <sub>2</sub> CO
194	DdcS. CH <sub>2</sub> CO	DdcS. CH <sub>2</sub> CO
195	H	DdcS. CH <sub>2</sub> CO
196	PhS. CH <sub>2</sub> CO	PhS. CH <sub>2</sub> CO
197	H	PhS. CH <sub>2</sub> CO
198	PhS(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO	PhS(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO
199	PhS(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO	PhS(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO
200	PhS(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	PhS(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO
201	2-PhEt. S. CH <sub>2</sub> CO	2-PhEt. S. CH <sub>2</sub> CO
202	H	2-PhEt. S. CH <sub>2</sub> CO
203	Bz. SS. CH <sub>2</sub> CO	Bz. SS. CH <sub>2</sub> CO
204	H	Bz. SS. CH <sub>2</sub> CO
205	Bz. SS(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO	Bz. SS(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO
206	Bz. SS(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO	Bz. SS(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO
207	Bz. SS(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	Bz. SS(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO
208	Et <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CO	Et <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CO
209	Et <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CO	H
210	Et <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO	Et <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO
211	Et <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO	Et <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO
212	Et <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	Et <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO
213	1-Me-4-Piz. CH <sub>2</sub> CO	1-Me-4-Piz. CH <sub>2</sub> CO
214	H	1-Me-4-Piz. CH <sub>2</sub> CO
215	1-Me-4-Piz. (CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	1-Me-4-Piz. (CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO
216	Me <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO	Me <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO
217	Me <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO	Me <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO
218	Me <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	Me <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO
219	4-Mor. CH <sub>2</sub> CO	4-Mor. CH <sub>2</sub> CO

4.

Quadro 1 (cont.)

Comp.		
No.	R1	R2
220	4-Mor. CH <sub>2</sub> CO	H
221	4-Mor(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	4-Mor(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO
222	4-Mor(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	H
223	1-Pyrd. CH <sub>2</sub> CO	1-Pyrd. CH <sub>2</sub> CO
224	H	1-Pyrd. CH <sub>2</sub> CO
225	1-Pyrd(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	1-Pyrd(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO
226	H	1-Pyrd(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO
227	Etc(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CO	Etc(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CO
228	H	Etc(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CO
229	Mec(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CO	Mec(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CO
230	Car(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CO	Car(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CO
231	H	Car(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CO
232	Car(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CO	Car(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CO
233	Car(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO	Car(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO
234	HOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CO	HOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CO
235	HOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CO	H
236	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CO	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CO
237	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO
238	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO
239	H	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO
240	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO
241	H	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO
242	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO
243	H	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO
244	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO
245	H	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO
246	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO
247	H	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO

4.

Quadro 1 (cont.)

Comp.		
No.	R1	R2
248	MemO(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO	MemO(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO
249	MemO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO	MemO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO
250	MemO(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	MemO(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO
251	MomO(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO	MomO(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO
252	MomO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO	MomO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO
253	MomO(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	MomO(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO
254	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO
255	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO	H
256	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO
257	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	H
258	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO
259	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO	H
260	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO
261	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	H
262	Ac. S(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO	Ac. S(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO
263	Ac. S(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO	Ac. S(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO
264	Ac. S(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	Ac. S(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO
265	4-PrBoz	4-PrBoz
266	H	4-PrBoz
267	4-PhByr	4-PhByr
268	4-PhByr	H
269	6-PhHxo	6-PhHxo
270	6-PhHxo	H
271	MecCH(NHAc). (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CO	MecCH(NHAc). (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CO
272	MecCH(NHAc). (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CO	MecCH(NHAc). (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CO
273	MecCH(NHAc). (CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CO	MecCH(NHAc). (CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CO
274	1-Ind. CO	1-Ind. CO
275	1-Ind. CO	H

4.

Quadro 1 (cont.)

Comp.		
No.	R1	R2
276	1-(4H-cOc)CO	1-(4H-cOc)CO
277	1-(4H-cOc)CO	H
278	2-PhOPrn	2-PhOPrn
279	2-PhOPrn	H
280	3-Pyr. CH=CHCO	3-Pyr. CH=CHCO
281	3-Pyr. CH=CHCO	H
282	2-Pyr. CH <sub>2</sub> CO	2-Pyr. CH <sub>2</sub> CO
283	2-Pyr. CH <sub>2</sub> CO	H
284	2-HxDco	2-HxDco
285	H	2-HxDco
286	2-PnHpo	2-PnHpo
287	H	2-PnHpo
288	Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO	Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CO
289	Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CO	Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO
290	Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CO	OcCH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO
291	Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CO	Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CO
292	Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CO	CH <sub>2</sub> =CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CO
293	cPrCO	cPrCO
294	H	cPrCO
295	cBuCO	cBuCO
296	H	cBuCO
297	cPnCO	cPnCO
298	H	cPnCO
299	cPnCO	H
300	cHxCO	cHxCO
301	H	cHxCO
302	cHxCO	H
303	cHpCO	cHpCO

K

Quadro 1 (cont.)

Comp.		
No.	R1	R2
304	H	cHpCO
305	cOcCO	H
306	cOcCO	cOcCO
307	H	cOcCO
308	1-cPenCO	1-cPenCO
309	H	1-cPenCO
310	3-cHexCO	3-cHexCO
311	H	3-cHexCO
312	3-cHexCO	H
313	4-cHexCO	4-cHexCO
314	1-cHexCO	1-cHexCO
315	2-HOcPnCO	2-HOcPnCO
316	2-HOcPnCO	H
317	4-NH <sub>2</sub> cHxCO	4-NH <sub>2</sub> cHxCO
318	4-NH <sub>2</sub> cHxCO	H
319	2-ClcHxCO	2-ClcHxCO
320	Retio	Retio
321	H	Retio
322	Retio	H
323	Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO	OcCH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO
324	Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO	Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CO
325	Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO	CH <sub>2</sub> =CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CO
326	Me <sub>3</sub> SiCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	Me <sub>3</sub> SiCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO
327	MeSCH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO	MeSCH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO
328	MeSCH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO	MeSCH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO
329	MeSCH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO	MeSCH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CO

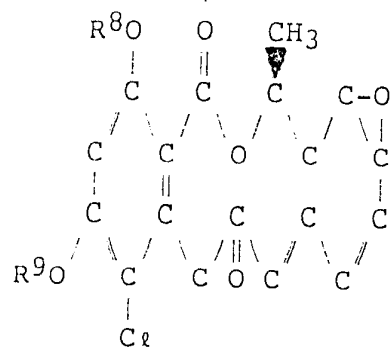


Dos compostos listados anteriormente têm preferência os compostos seguintes, isto é, os compostos n<sup>os</sup>. 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 28, 31, 34, 36, 38, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 79, 80, 82, 84, 86, 99, 100, 101, 102, 144, 146, 152, 154, 160, 162, 164, 165, 179, 180, 181, 184, 185, 186, 189, 190, 191, 198, 199, 200, 205, 206, 207, 210, 211, 212, 215, 217, 218, 221, 225, 227, 229, 230, 232, 233, 234, 236, 237, 242, 244, 246, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 258, 260, 262, 263, 264, 271, 272, 273, 284, 286, 289, 290, 291, 291, 323, 324, 325, 326, 327, 328 e 329, dos quais os compostos n<sup>os</sup>. 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 28, 31, 34, 36, 38, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 79, 80, 82, 84, 86, 99, 100, 101, 102, 144, 146, 152, 154, 160, 162, 164, 165, 179, 180, 181, 198, 199, 200, 205, 206, 207, 210, 211, 212, 215, 217, 218, 227, 229, 230, 232, 233, 234, 242, 244, 246, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 258, 260, 262, 263, 264, 284, 286, 289, 290, 291, 291, 323, 324, 325, 326, 327, 328 e 329 são de maior preferência, e os compostos n<sup>os</sup>. 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 28, 31, 34, 36, 38, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 79, 80, 82, 84, 86, 99, 100, 101, 102, 144, 146, 152, 154, 160, 162, 164, 165, 179, 180, 181, 198, 199, 200, 205, 206, 207, 210, 211, 212, 215, 217, 218, 227, 229, 230, 232, 233, 234, 242, 244, 246, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 258, 260, 262, 263, 264, 284, 286, 289, 290, 291, 291, 323, 324, 325, 326, 327, 328 e 329 são ainda mais preferidos. Os compostos individuais mais preferidos são:

- 15. 14,16-diundecanoilradicicol;
- 17. 14,16-dilauroilradicicol;
- 19. 14,16-ditridecanoilradicicol;
- 21. 14,16-dimiristoilradicicol;
- 23. 14,16-dipentadecanoilradicicol;

- 25. 14,16-dipalmitoilradicicol;
- 28. 14,16-di-heptadecanoilradicicol;
- 31. 14,16-distearoilradicicol;
- 70. 14,16-dipalmitoleoilradicicol;
- 72. 14,16-dioleoilradicicol, e os seus 14,16-dielaidoilradicicol isoméricos;
- 76. 14,16-dilinoilradicicol;
- 84. 14,16-di-(16-hidroxipalmitoil)-radicicol;
- 146. 14,16-di-(16-aminopalmitoil)-radicicol;
- 234. 14,16-di-(16-carboxitridecanoil)-radicicol;
- 260. 14,16-di-(16-mercaptopalmitoil)-radicicol;
- 288. 16-palmitoil-14-estearoilradicicol;
- 323. 14-elaidoil-16-palmitoilradicicol; e 325. 16-palmitoil-14-(10-undecenoil)-radicicol.

Os compostos da presente invenção podem preparar-se por vários métodos conhecidos para a preparação de compostos acilados a partir dos compostos hidroxil correspondentes. Por exemplo os compostos de fórmula geral I podem preparar-se por reacção de um composto de fórmula geral II:



(II)


na qual R<sub>8</sub> e R<sub>9</sub> representam ambos um átomo de hidrogénio ou R<sub>8</sub> e R<sub>9</sub> representam um, um átomo de hidrogénio e o outro representa um grupo protector do radical hidroxí o qual pode ser um dos grupos como definido para os símbolos R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub>, (diferente do átomo de hidrogénio) ou qualquer dos grupos protectores hidroxí exemplificados antes, com um composto de fórmula geral III:



na qual R<sub>x</sub> tem o significado definido antes ou com um seu derivado reactivo e, se apropriado, eliminar-se qualquer grupo protector para se obter o referido composto de fórmula geral I.

O radicicol é o composto de fórmula geral II em que ambos os símbolos R<sub>8</sub> e R<sub>9</sub> representam átomos de hidrogénio.

A reacção de um composto de fórmula geral II com ácido carboxílico de fórmula geral III, R<sub>x</sub>COOH na qual R<sub>x</sub> tem o significado definido antes ou com um seu derivado reactivo pode realizar-se utilizando-se qualquer reacção de acilação convencional.



Se um ácido carboxílico de fórmula geral II se utiliza na forma de ácido livre efectua-se de preferência a reacção na presença de um agente de condensação apropriado, por exemplo na presença de 1,1'-oxilildiimidazol, 2,2'-dipiridil dissulfureto, N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC), carbonato de N,N'-dissuccinimidilo, cloreto de N,N'-bis(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico, N,N'-carbodiimidazol, oxalato de N,N'-dissuccinimidilo (DSO), oxalato de N,N'-difthalimida (DPO), oxalato de N,N'-bis(norbornenil-succinimidilo) (BBTO), oxalato de 1,1'-bis(benzotriazolilo) (BBTO), oxalato de 1,1'-bis(6-clorobenzotriazolilo) (BCTO) ou oxalato de 1,1'-bis(6-trifluorometilobenzotriazolilo) (BTBO).


Quando se utiliza um agente de condensação realiza-se a reacção de preferência na presença de um dissolvente inerte. Não existe restrição particular na natureza do dissolvente a utilizar desde que este não prejudique a reacção ou os reagentes envolvidos e que possa dissolver os reagentes pelo menos em alguma parte. Exemplos de dissolventes apropriados incluem: hidrocarbonetos alifáticos tais como hexano, heptano, liliagroina e éter do petróleo, hidrocarbonetos aromáticos como o benzeno, tolueno e xileno; hidrocarbonetos halogenados especialmente hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos como, por exemplo, cloreto de metileno, clorofórmio, tetracloroeto de carbono, dicloroetano, clorobenzeno e diclorobenzenos; éster como, por exemplo, formato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo e carbonato de dietilo; éteres como, por exemplo, o éter dietílico, éter diisopropílico, tetra-hidrofurano, dioxano, dimetoxietano e éter

4.

dietilenoglicol dimetilico; cetona como, por exemplo, a acetona, a cetona metil etilica, cetona metil isobutilica, isoforona e ciclo-hexanona. Compostos nitro que podem ser nitroalcanos ou nitroaranos como, por exemplo, nitroetano e nitrobenzeno; nitrilos como por exemplo o acetonitrilo, isobutironitrilo; amidas que podem ser amidas de ácidos gordos como a formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida e hexametilfosforotriamida; e sulfóxidos como, por exemplo, o sulfóxido de dimetilo e o sulfolano.

A reacção pode realizar-se numa grande escala de temperaturas e a temperatura reaccional exacta não é crítica para esta invenção. Em geral, é conveniente realizar a reacção a uma temperatura entre  $-10^{\circ}\text{C}$  e  $130^{\circ}\text{C}$ .

Quando os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  são iguais no composto de fórmula geral I, o composto da presente invenção pode obter-se por reacção de um composto de fórmula II, como definida anteriormente, com 2 ou mais equivalentes de um ácido carboxílico e um agente de condensação ou um derivado reactivo de um ácido carboxílico. Se no composto os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  representarem um átomo de hidrogénio deve obter-se este mediante a utilização de menos de dois equivalentes, de preferência 1 a 1,5 equivalentes de ácido carboxílico e um agente de condensação ou um derivado reactivo do ácido carboxílico. Se os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  representam ambos grupos acilo que podem ser iguais ou diferentes no composto de fórmula geral I, o composto pretendido pode obter-se pela reacção de um composto de fórmula geral II em que um dos



símbolos  $R_1$  e  $R_2$  representam um átomo de hidrogénio, com um ou mais equivalentes de um ácido carboxílico e um agente de condensação ou um derivado reactivo de um ácido carboxílico.

Exemplos de derivados reactivos de ácidos carboxílicos de fórmula geral III incluem: halogenetos de ácido como, por exemplo, cloreto de ácido e brometo de ácido; e anidridos de ácido.

Quando se utiliza um halogeneto de ácido, a reacção é conduzida de preferência num dissolvente orgânico inerte na presença de um agente de ligação ácido. Não há particular restrição quanto à natureza do dissolvente a utilizar desde que este não prejudique a reacção ou os reagentes envolvidos e que possa dissolver os reagentes pelo menos nalguma extensão.

Exemplos de dissolventes apropriados incluem: hidrocarbonetos aromáticos como o benzeno, tolueno e xileno; hidrocarbonetos halogenados especialmente hidrocarbonetos alifáticos halogenados como, por exemplo, o clorofórmio, o cloreto de metileno e o tricloroetano; éteres tais como o éter dietílico, o tetra-hidrofurano e dioxano; dialquilamidas alifáticas que podem ser amidas de ácidos gordos como, por exemplo, a dimetilformamida e a dietilacetilamida; nitrilos como o acetonitrilo; cetonas tais como a acetona; dimetilsulfóxido e piridina.

O agente de ligação ácido pode ser qualquer composto que se ligue a um ácido e que não interfira com a reacção incluindo-se como exemplos os hidróxido de metais alcalinos, tais como


o hidróxido de sódio e de potássio; os carbonatos de metais alcalinos como o carbonato de sódio e o carbonato de potássio e as bases orgânicas como a trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina e 1-metilimidazol.

A reacção pode realizar-se em grandes limites de temperatura e a temperatura exacta da reacção não é crítica para a presente invenção. Em geral, considera-se conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre  $-10^{\circ}\text{C}$  e  $130^{\circ}\text{C}$ .

Quando se utiliza um ácido, a reacção realiza-se de preferência na presença de um dissolvente orgânico inerte ou na ausência de um dissolvente orgânico inerte mas utilizando-se um excesso de anidrido de ácido. Não existe restrição especial quanto à natureza do dissolvente que se pode utilizar desde que este não exerça uma acção nociva sobre a reacção ou nos reagentes envolvidos e que possa dissolver os reagentes pelo menos em alguma extensão. Exemplos de dissolventes apropriados incluem os hidrocarbonetos aromáticos como o benzeno, tolueno e xileno; e éteres tais como o dioxano e o tetra-hidrofurano ou éter dietilenoglicol dimetilico.

A reacção pode realizar-se dentro de grandes limites de temperaturas e a temperatura exacta da reacção não é crítica para a presente invenção. Em geral considera-se conveniente realizar a reacção a uma temperatura que esteja compreendida entre a temperatura ambiente e  $160^{\circ}\text{C}$ .

O composto pretendido obtido deste modo pode ser recolhido separado e purificado por técnicas apropriadas. Por exemplo,




um processo de recuperação apropriado consiste: em verter a solução reaccional em água, extrair a mistura resultante com um dissolvente não miscível com a água como, por exemplo, o benzeno, éter dietílico ou acetato de etilo e, finalmente, retirar o dissolvente, por exemplo, por destilação para se obter o composto pretendido. O composto pretendido pode, se apropriado, ser depois purificado por métodos vários, incluindo: adsorção por cromatografia ou por cromatografia de permuta iónica utilizando-se vários veículos como, por exemplo, o carvão activado sobre gel de sílica, filtração por gel utilizando-se uma coluna de Sephadex (marca regista) ou por recristalização com um éter, por exemplo, éter dietílico, acetato de etilo ou clorofórmio.

Quando o composto de fórmula geral II contém um grupo protector, o composto pretendido de fórmula geral I pode obter-se por remoção deste, quando apropriado.

Se necessária a remoção de um grupo de protecção, a reacção utilizada será, como bem se sabe, dependente da natureza do grupo protector e pode realizar-se utilizando-se processos convencionais conhecidos neste campo técnico como, por exemplo, o processo que se segue.

Se se utiliza um grupo sililo como grupo protector hidroxil, este pode geralmente ser removido por tratamento com um composto capaz de formar aniões flúor como, por exemplo o fluoreto de tetrabutílamónio. De preferência, realiza-se a reacção na presença de um dissolvente. Não existe reacção particular quanto à natureza do dissolvente a utilizar desde






que este não exerça uma acção adversa sobre a reacção ou sobre os reagentes envolvidos e que possa dissolver os reagentes pelo menos em alguma parte. Exemplos de dissolventes apropriados incluem os éteres como, por exemplo, o tetra-hidrofurano e o dioxano.

A reacção pode realizar-se dentro de limites de temperaturas grandes e a temperatura da reacção exacta não é crítica para a presente invenção. Em geral, considera-se conveniente realizar a reacção a uma temperatura cerca da temperatura ambiente. O tempo necessário para a reacção pode variar grandemente dependendo de muitos factores, designadamente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se efectue sob as condições preferidas descritas anteriormente, de um modo geral, é suficiente um período entre 10 a 18 horas.

Se o grupo hidroxil está protegido por um grupo aralquilo ou aralquiloxicarbonilo, este pode ser removido por contacto com um agente de redução. A remoção realiza-se de preferência por meio de uma redução catalítica que pode realizar-se à temperatura ambiente, aplicando-se um catalisador como, por exemplo, paládio sobre carvão, platina ou níquel de Raney. A reacção é, de um modo geral, realizada na presença de um dissolvente. Não existe restrição particular quanto à natureza do dissolvente a utilizar desde que este não exerça uma acção nociva sobre a reacção ou sobre os reagentes envolvidos e que possa dissolver os reagentes pelo menos em parte. Exemplos de dissolventes apropriados incluem: álcoois, como por exemplo o



metanol e o etanol; éteres como por exemplo o tetra-  
-hidrofurano e o dioxano; ácidos alifáticos como por exemplo o  
ácido acético; e uma mistura de qualquer um ou mais dos  
dissolventes orgânicos com água.

A reacção pode realizar-se dentro de grandes limites de  
temperatura, e a temperatura exacta da reacção não é crítica  
para a presente invenção. Em geral, considera-se conveniente  
realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre 0° e a  
temperatura ambiente. O tempo necessário para a reacção pode  
variar largamente, dependendo de muitos factores,  
designadamente da temperatura reaccional e da natureza dos  
reagentes. Contudo, desde que a reacção se efectue sob as  
condições preferidas citadas anteriormente, geralmente é  
suficiente um período compreendido entre 5 minutos e 12 horas.

Estes grupos podem também remover-se por tratamento do  
composto com lítio ou sódio em amoníaco líquido ou num álcool  
como, por exemplo, em metanol ou etanol a uma temperatura  
relativamente baixa, por exemplo, de -78°C a -20°C.

Podem ainda remover-se estes grupos utilizando-se iodeto de  
sódio-cloreto de alumínio ou um halogeneto de alquilsililo  
como, por exemplo, o iodeto de trimetilsililo. Normalmente, a  
reacção realiza-se de preferência na presença de um  
dissolvente. Não existe restrição particular quanto à natureza  
do dissolvente a utilizar desde que este não prejudique a  
reacção ou os reagentes envolvidos e que possa dissolver, pelo  
menos em parte esses reagentes. Exemplos de dissolventes  
apropriados incluem: nitrilo como, por exemplo, acetonitrilo;

hidrocarbonetos halogenados, especialmente hidrocarbonetos alifáticos halogenados, como, por exemplo, o cloreto de metileno e clorofórmio; e misturas de quaisquer dois ou mais destes dissolventes.

A reacção pode realizar-se dentro de grandes limites de temperaturas e a temperatura exacta da reacção não é crítica para a presente invenção. Em geral, considera-se conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e 50°C.

Quando o substrato da reacção contém um átomo de enxofre, de preferência utiliza-se cloreto de alumínio-iodeto de sódio.

Se o grupo de protecção hidroxí é um grupo acilo alifático, acilo aromático ou alcoxi carbonilo, este pode ser removido mediante, na presença de um dissolvente. A base utilizada não está particularmente limitada desde que esta não exerça um efeito nocivo sobre outras partes do composto. A reacção realiza-se de preferência utilizando uma das bases seguintes: alcoolatos de metal como por exemplo o metóxido de sódio, amoníaco aquoso; carbonatos de metais alcalinos, como por exemplo carbonato de sódio e carbonato de potássio; hidróxidos de metais alcalinos, como por exemplo o hidróxido de sódio ou o hidróxido de potássio; e metanol-amoníaco concentrado. Não existe restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar desde que este não exerça uma acção nociva sobre a reacção ou sobre os reagentes envolvidos e desde que possa dissolver, pelo menos em parte, esses reagentes e, qualquer dissolvente habitualmente utilizado para as reacções de

hidrólise pode ser igualmente utilizado. Exemplos de dissolventes apropriados incluem álcoois como, por exemplo, metanol, etanol e propanol; éteres como, por exemplo, tetra-hidrofurano e dioxano; e misturas de qualquer um ou mais destes dissolventes orgânicos com água.

A reacção pode realizar-se dentro de um grande limite de temperaturas, e a temperatura exacta da reacção não é crítica para a presente invenção. Em geral, considera-se conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e 150°C a fim de inibir qualquer reacção secundária. O tempo necessário para a reacção pode também variar grandemente, dependendo de muitos factores, designadamente da temperatura e da natureza dos reagentes. Contudo, de um modo geral é suficiente um período compreendido entre 1 e 10 horas, desde que a reacção se efectue sob as condições preferidas descritas anteriormente.

Quando o grupo de protecção hidroxil é um grupo alcoximetilo, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidrotiofuranilo ou um grupo etilo substituído, de um modo geral pode remover-se esse grupo por tratamento com um ácido em um dissolvente. Exemplos de ácido apropriados incluem: ácido clorídrico, ácido acético-ácido sulfúrico, ácido p-toluenossulfónico e ácido acético. Pode, em substituição, utilizar-se uma resina de permuta catiónica ácida forte como, por exemplo, Dowex 50W. Não existe restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar desde que este não exerça uma acção nociva sobre a reacção ou sobre os


reagentes envolvidos e desde que possa dissolver, pelo menos em parte, esses reagentes. Exemplos de dissolventes apropriados incluem: álcoois como, por exemplo, metanol e etanol; éteres como, por exemplo, tetra-hidrofurano e dioxano; e misturas de qualquer um ou mais destes dissolventes com água.

A reacção pode realizar-se dentro de um grande limite de temperaturas, e a temperatura exacta da reacção não é crítica para a presente invenção. Em geral, considera-se conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e 50°C. O tempo necessário para a reacção pode também variar grandemente, dependendo de muitos factores, designadamente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se efectue sob as condições preferidas descritas anteriormente, de um modo geral é suficiente um período compreendido entre 10 minutos e 18 horas.

Quando o grupo protector hidroxil é um grupo alceniloxi carbonilo, este pode remover-se mediante tratamento com uma base, sob condições idênticas às mencionadas anteriormente para o caso em que o grupo protector hidroxil é um grupo acil alifático, acil aromático ou um grupo alcoxi carbonilo.

Quando o grupo protector hidroxil é um grupo ariloxi carbonilo, este pode remover-se facilmente utilizando-se paládio conjuntamente com trifenilfosfina ou tetracarbonilníquel com reduzidas reacções secundárias.


Quando o grupo de protecção amino é um grupo trialkilsililo, este pode ser removido por tratamento do composto com um



composto capaz de formar anito de teutilamónio. De preferência, e normalmente, a reacção efectua-se na presença de um dissolvente. Não existe restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar desde que este não exerça uma acção nociva sobre a reacção ou sobre os reagentes envolvidos e desde que possa dissolver, pelo menos em parte, esses reagentes. Exemplos de dissolventes apropriados incluem os éteres como, por exemplo, o tetra-hidrofurano e o dioxano.


A reacção pode realizar-se dentro de um grande limite de temperaturas, e a temperatura exacta da reacção não é crítica para a presente invenção. Em geral, considera-se conveniente realizar a reacção a uma temperatura perto da temperatura ambiente. O tempo necessário para a reacção pode também variar grandemente, dependendo de muitos factores, designadamente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se efectue sob as condições preferidas descritas anteriormente, de um modo geral é suficiente um período compreendido entre 10 e 18 horas.

Quando o grupo protector amino é um grupo acil alifático, um grupo acil aromático ou um grupo alcoxicarbonilo ou metileno substituído capaz de formar uma base de Schiff, este pode ser removido mediante tratamento com um ácido ou uma base na presença de um dissolvente aquoso. Ácidos apropriados incluem o ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico e ácido bromídrico. Bases apropriadas podem escolher-se entre qualquer das bases correntemente conhecidas desde que estas não afectem as outras fracções do composto incluindo-se nesses exemplos: carbonatos de metais alcalinos, como por exemplo carbonato de



sódio e carbonato de potássio; hidróxidos de metais alcalinos, tais como hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; e metano-amoniaco concentrado. Não existe restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar desde que este não exerça uma acção nociva sobre a reacção ou sobre os reagentes envolvidos e desde que possa dissolver, pelo menos em parte, esses reagentes, podendo utilizar-se igualmente qualquer reagente correntemente utilizado nas reacções de hidrólise. Exemplos de dissolventes apropriados incluem: água, misturas de um ou mais álcoois tais como metanol, etanol, propanol com água; e misturas de um ou mais éteres como por exemplo tetra-hidrofurano ou dioxano, com água. A reacção pode realizar-se dentro de um grande espectro de temperaturas, e a temperatura exacta da reacção não é crítica para a presente invenção. Em geral, considera-se conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e 150°C, a fim de impedir reacções secundárias. O tempo necessário para a reacção pode também variar grandemente, dependendo este de muitos factores, designadamente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se efectue sob as condições preferidas descritas anteriormente, de um modo geral é suficiente um período compreendido entre 1 e 10 horas.

Quando o grupo protector amino é um grupo aralquilo ou um grupo aralquilocarbonilo, este deve ser removido de preferência por redução catalítica, à temperatura ambiente, utilizando-se, por exemplo, platina ou paládio sobre carvão; ou utilizando-se um agente de oxidação.




Para a remoção redutiva, não existe restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar desde que este não exerça uma acção nociva sobre a reacção ou sobre os reagentes envolvidos e desde que possa dissolver, pelo menos em parte, esses reagentes. Exemplos de dissolventes apropriados incluem: álcoois tais como metanol, etanol e isopropanol; éteres como por exemplo éter dietílico, tetra-hidrofurano e dioxano; hidrocarbonetos aromáticos, como por exemplo tolueno, benzeno e xileno; hidrocarbonetos alifáticos como por exemplo hexano e ciclo-hexano; ésteres como, por exemplo acetato de etilo e acetato de propilo; ácidos alifáticos como, por exemplo ácido acético e misturas de qualquer um destes ou mais reagentes com água. Catalisadores preferidos que se possam utilizar nesta reacção não são particularmente limitados desde que estes sejam capazes para utilização numa redução catalítica; exemplos incluem: paládio sobre carvão, níquel de Raney, óxido de platina, negro de platina, ródio sobre óxido de alumínio, trifenilfosfina sobre cloreto de ródio e paládio sobre sulfato de bário.

Embora não exista restrição especial contra a pressão utilizada, de um modo geral, a reacção realiza-se a uma pressão compreendida entre 1 e 10 atmosferas.

Pode realizar-se a reacção dentro de um grande espectro de temperaturas, não sendo crítica, para a presente invenção, a temperatura exacta da reacção, embora se prefira que a temperatura varie, como habitualmente se usa na técnica, relativamente aos materiais iniciais e ao catalisador. Em






geral, considera-se conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e 100°C. O tempo necessário para a realização da reacção pode também variar grandemente, dependendo este de muitos factores, designadamente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se efectue sob as condições preferidas descritas anteriormente, de um modo geral é suficiente um período compreendido entre 5 minutos e 24 horas.

Para a remoção oxidativa, não existe restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar desde que este não exerça uma acção nociva sobre a reacção ou sobre os reagentes envolvidos e desde que possa dissolver, pelo menos em parte, esses reagentes. Exemplos de dissolventes apropriados incluem: dissolventes orgânicos aquosos; dissolventes orgânicos preferidos que se possam utilizar incluem: cetonas, por exemplo a acetona; hidrocarbonetos halogenado, especialmente hidrocarbonetos alifáticos halogenados como, por exemplo, cloreto de metileno, clorofórmio e tetracloreto de carbono; nitrilos como, por exemplo, acetonitrilo; éteres como, por exemplo, éter dietílico, tetra-hidrofurano e dioxano; amidas que podem ser amidas de ácidos gordos como por exemplo a dimetilformamida, dimetilacetamida e hexametilfosforotriamida; e sulfóxidos como, por exemplo, o dimetilsulfóxido.


Não há restrição particular quanto à natureza do agente de oxidação utilizado desde que este seja capaz de se aplicar numa oxidação sendo exemplos preferidos: persulfato de potássio, persulfato de sódio, nitrato de amónio e cério e 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ).



Pode realizar-se a reacção dentro de um grande espectro de temperaturas, não sendo crítica, para a presente invenção, a temperatura exacta da reacção. Em geral, considera-se conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e 150°C dependente dos materiais iniciais e do catalisador utilizados. O tempo necessário para a realização da reacção pode também variar grandemente, dependendo este de muitos factores, designadamente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se efectue sob as condições preferidas indicadas anteriormente, de um modo geral é suficiente um período compreendido entre 10 minutos e 24 horas.

Quando o grupo protector amino é um grupo alceniloxicarbonilo, este pode ser removido mediante tratamento com uma base sob condições idênticas às utilizadas quando o grupo protector é um grupo acil alifático, um grupo acil aromático ou um grupo alcoxi inferior carbonilo. Em particular, quando grupo de protecção amino é um grupo ariloxicarbonilo esse pode ser removido, de forma conveniente, e com reduzidas reacções secundárias, mediante a aplicação de paládio e trifenilfosfina ou tetracarbonilníquel.

Quando o grupo de protecção mercapto é um grupo aralquilo ou um grupo aralquilocarbonilo, de um modo geral, pode remover-se por contacto com um agente de redução. Por exemplo, a remoção pode realizar-se por redução catalítica, à temperatura ambiente, aplicando-se paládio sobre carvão, platina ou níquel de Raney como catalisador. Realiza-se a reacção na presença de




um dissolvente. Não existe restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar desde que este não exerça uma acção nociva sobre a reacção ou sobre os reagentes envolvidos e desde que possa dissolver, pelo menos em parte, esses reagentes. Exemplos de dissolventes apropriados incluem: álcoois tais como metanol, etanol; éteres como por exemplo tetra-hidrofurano e dioxano; ácidos alifáticos como, por exemplo, o ácido acético; e misturas de quaisquer destes dissolventes ou mais com água. Pode realizar-se a reacção dentro de um grande espectro de temperaturas, não sendo crítica, para a presente invenção, a temperatura exacta da reacção. Em geral, considera-se conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura ambiente, dependendo esta dos materiais iniciais e do agente de redução utilizado. O tempo necessário para a realização da reacção pode também variar grandemente, dependendo este de muitos factores, designadamente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se efectue sob as condições preferidas indicadas anteriormente, de um modo geral é suficiente um período compreendido entre 5 minutos e 12 horas.

Estes grupos podem, alternativamente, remover-se por tratamento de lítio ou sódio em amoníaco líquido ou em um álcool como, por exemplo, o metanol ou o etanol, a uma temperatura relativamente baixa, por exemplo entre -78°C e -20°C.

Alternativamente, podem remover-se estes grupos mediante a aplicação de cloreto de alumínio-iodeto de sódio ou de um


halogeneto de alquilsililo tal como o iodeto de trimetilsililo. Realiza-se a reacção na presença de um dissolvente. Não existe restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar desde que este não exerça uma acção nociva sobre a reacção ou sobre os reagentes envolvidos e desde que possa dissolver, pelo menos em parte, esses reagentes. Exemplos de dissolventes apropriados incluem: nitrilos tais como acetonitrilo; hidrocarbonetos halogenados, especialmente hidrocarbonetos alifáticos halogenados como, por exemplo o cloreto de metileno e o clorofórmio e misturas de dois ou mais destes dissolventes. Pode realizar-se a reacção dentro de um grande espectro de temperaturas, não sendo crítica, para a presente invenção, a temperatura exacta da reacção. Em geral, considera-se conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e 50°C, dependente dos materiais iniciais. O tempo necessário para a realização da reacção pode também variar grandemente, dependendo este de muitos factores, designadamente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes.

Quando o grupo protector mercapto é um grupo alcoxi carbonilo como, por exemplo, o grupo t-butoxicarbonilo ou um grupo arilmetilo, pode remover-se este mediante tratamento com um ácido na presença de um dissolvente. Ácidos preferidos incluem, por exemplo, ácido trifluoroacético e ácido acético-ácido bromídrico. Não existe restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar desde que este não exerça uma acção nociva sobre a reacção ou sobre os reagentes envolvidos e desde que possa dissolver, pelo menos em parte,




esses reagentes. Exemplos de dissolventes apropriados incluem: álcoois como, por exemplo, o metanol e o etanol; éteres tais como o tetra-hidrofurano e o dioxano; e misturas de quaisquer destes dissolventes ou mais com a água. Pode realizar-se a reacção dentro de um grande espectro de temperaturas, não sendo crítica, para a presente invenção, a temperatura exacta da reacção. Em geral, considera-se conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e 50°C, dependente dos materiais iniciais utilizados assim como do ácido. O tempo necessário para a realização da reacção pode também variar grandemente, dependendo este de muitos factores, designadamente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se efectue sob as condições preferidas indicadas anteriormente, é geralmente suficiente um período compreendido entre 10 minutos e 18 horas.

Quando o grupo protector mercapto é um grupo acil alifático, um grupo acil aromático ou um grupo alcoxicarbonilo, este pode ser removido mediante tratamento com uma base na presença de um dissolvente. Não existe restrição particular quanto à natureza da base utilizada desde que esta não afecte as outras partes do composto e exemplos incluem: alcoolatos de metal tal como o metóxido de sódio; amoníaco aquoso; carbonatos de metais alcalinos tais como o carbonato de sódio e carbonato de potássio; hidróxidos de metais alcalinos tais como o hidróxido de sódio e o hidróxido de potássio; e amoníaco concentrado-metanol. Não existe restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar desde que este não exerça uma acção



nociva sobre a reacção ou sobre os reagentes envolvidos e desde que possa dissolver, pelo menos em parte, esses reagentes, podendo utilizar-se igualmente qualquer reagente correntemente utilizado nas reacções de hidrólise. Exemplos de dissolventes apropriados incluem: água, álcoois tais como metanol, etanol e propanol; éteres, tais como tetra-hidrofurano e dioxano; e mistura de qualquer um ou mais destes dissolventes orgânicos com a água. A reacção pode realizar-se dentro de um grande espectro de temperaturas, e a temperatura exacta da reacção não é crítica para a presente invenção. Em geral, considera-se conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e 150°C, dependente dos materiais iniciais e da base utilizada, a fim de inibir qualquer reacção secundária. O tempo necessário para a reacção pode também variar grandemente, dependendo este de muitos factores, designadamente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se efectue sob as condições preferidas descritas anteriormente, de um modo geral é suficiente um período compreendido entre 1 e 10 horas.


Quando o grupo protector mercapto é um grupo tetra-hidropiraniolo, de um modo geral pode ser removido mediante tratamento com um ácido no seio de um dissolvente. Ácidos preferidos que se podem utilizar nesta reacção incluem o ácido clorídrico, ácido acético-ácido sulfúrico, ácido p-toluenossulfónico e ácido acético. Em sua substituição podem utilizar-se resinas de permuta cationica ácidas fortes como, por exemplo, Dowex 50W. Não existe restrição particular quanto



à natureza do dissolvente a utilizar desde que este não exerça uma acção nociva sobre a reacção ou sobre os reagentes envolvidos e desde que possa dissolver, pelo menos em parte, esses reagentes. Exemplos de dissolventes apropriados incluem: álcoois tais como metanol e etanol éteres, tais como tetra-  
-hidrofurano e dioxano; e mistura de qualquer um ou mais destes dissolventes com a água. A reacção pode realizar-se dentro de um grande espectro de temperaturas, e a temperatura exacta da reacção não é crítica para a presente invenção. Em geral, considera-se conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e 50°C, dependente esta dos materiais iniciais e do ácido utilizado. O tempo necessário para a reacção pode também variar grandemente, dependendo este de muitos factores, designadamente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se efectue sob as condições preferidas indicadas anteriormente, de um modo geral é suficiente um período compreendido entre 10 minutos e 18 horas.

Quando o grupo protector mercapto é um grupo alceniloxicarbonilo, este pode ser removido mediante tratamento com uma base sob condições idênticas às utilizadas quando o grupo protector é um grupo acil alifático, um grupo acil aromático ou um grupo alcoxi carbonilo.

Em particular, quando grupo de protecção mercapto é um grupo ariloxicarbonilo esse pode ser removido, de forma conveniente, e com reduzidas reacções secundárias, mediante a aplicação de paládio e trifenilfosfina ou níquel tetracarbonilo.




Quando o grupo protector mercapto é um grupo S-2-piridinossulfenilo ou S-3-nitro-2-piridinossulfenilo, este pode ser removido por reacção com uma amina secundária como, por exemplo, trifenilfosfina, pirrolidina, piperidina ou morfolina.

Quando o grupo protector carboxi é um grupo alquilo inferior ou um grupo arilo pode eliminar-se este mediante tratamento com um ácido ou uma base.

Ácidos apropriados incluem o ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico e ácido bromídrico. Bases apropriadas não devem afectar outras partes do composto e os seus exemplos incluem os carbonatos de metais alcalinos tais como o carbonato de sódio e o carbonato de potássio, hidróxidos de metais alcalinos tais como o hidróxido de sódio e o hidróxido de potássio e amoníaco concentrado-metanol.


Não existe restrição particular quanto à natureza do dissolvente a utilizar desde que este não exerça uma acção nociva sobre a reacção ou sobre os reagentes envolvidos e desde que possa dissolver, pelo menos em parte, esses reagentes, podendo ser igualmente utilizado qualquer dos dissolventes correntes para reacções de hidrólise. Exemplos de dissolventes apropriados incluem: água; e misturas de água com um álcool como, por exemplo, metanol, etanol ou propanol ou com um éter, tais como tetra-hidrofurano ou dioxano. A reacção pode realizar-se dentro de um grande espectro de temperaturas, e a temperatura exacta da reacção não é crítica para a presente invenção. Em geral, considera-se conveniente realizar





a reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e 150°C, dependente esta dos materiais iniciais e da base utilizados a fim de inibir quaisquer reacções secundárias. O tempo necessário para a reacção pode também variar grandemente, dependendo este de muitos factores, designadamente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se efectue sob as condições preferidas indicadas anteriormente, de um modo geral é suficiente um período compreendido entre 1 e 10 horas.


Quando o grupo protector carboxi é um grupo diarilmetil substituído, tal como, por exemplo, um grupo difenilmetilo, de um modo geral pode remover-se este sob condições ácidas. A reacção é normalmente efectuada, de preferência, na presença de um dissolvente. Não existe restrição particular quanto à natureza do dissolvente a utilizar desde que este não exerça uma acção nociva sobre a reacção ou sobre os reagentes envolvidos e desde que possa dissolver, pelo menos em parte, esses reagentes. Exemplos de dissolventes apropriados incluem: os hidrocarbonetos aromáticos como, por exemplo, anisol. Ácidos apropriados incluem ácido fluoro-orgânicos como, por exemplo, o ácido trifluoroacético. A reacção pode realizar-se dentro de um grande espectro de temperaturas, e a temperatura exacta da reacção não é crítica para a presente invenção. Em geral, considera-se conveniente realizar a reacção a uma temperatura cerca da temperatura ambiente, dependente esta dos materiais iniciais. O tempo necessário para a reacção pode também variar grandemente, dependendo este de muitos factores, designadamente da temperatura da reacção e da natureza dos



reagentes. Contudo, desde que a reacção se efectue sob as condições preferidas indicadas anteriormente, de um modo geral é suficiente um período compreendido entre 30 minutos e 10 horas.

Quando o grupo de protecção carboxi é um grupo aralquilo ou um grupo alquilo inferior halogenado, este pode ser removido, em geral, por contacto com o agente de redução.

Quando o grupo de protecção carboxi é um grupo alquilo inferior halogenado, de preferência utiliza-se como agente redutor o zinco-ácido acético. Quando o grupo protector carboxi é um grupo aralquilo, pode remover-se este por remoção catalítica utilizando-se paládio sobre carvão ou platina como catalisadores ou um sulfureto de metal alcalino, como, por exemplo, o sulfureto de sódio. Estas reacções podem realizar-se na presença de um dissolvente. Não existe restrição particular quanto à natureza do dissolvente a utilizar desde que este não exerça uma acção nociva sobre a reacção ou sobre os reagentes envolvidos e desde que possa dissolver, pelo menos em parte, esses reagentes. Exemplos de dissolventes apropriados incluem: álcoois como, por exemplo, metanol e etanol; éteres como, por exemplo, tetra-hidrofurano e dioxano, ácidos alifáticos como, por exemplo, o ácido acético e misturas de qualquer um ou mais destes dissolventes com a água. A reacção pode realizar-se dentro de um grande espectro de temperaturas, e a temperatura exacta da reacção não é crítica para a presente invenção. Em geral, considera-se conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida




entre 0°C e cerca da temperatura ambiente, dependente esta dos materiais iniciais e do agente de redução utilizado. O tempo necessário para a reacção pode também variar grandemente, dependendo este de muitos factores, designadamente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se efectue sob as condições preferidas indicadas anteriormente, de um modo geral é suficiente um período compreendido entre 5 minutos e 12 horas.

Quando o grupo protector carboxi é um grupo alcoximetilo este pode remover-se mediante tratamento com um ácido. Ácidos preferidos incluem o ácido clorídrico, ácido acético-ácido sulfúrico e ácido p-toluenossulfónico-ácido acético. Conduz-se a reacção na presença de um dissolvente. Não existe restrição particular quanto à natureza do dissolvente a utilizar desde que este não exerça uma acção nociva sobre a reacção ou sobre os reagentes envolvidos e desde que possa dissolver, pelo menos em parte, esses reagentes. Exemplos de dissolventes apropriados incluem: álcoois como, por exemplo, metanol e etanol; éteres como, por exemplo, tetra-hidrofurano e dioxano e misturas de qualquer um ou mais destes dissolventes com a água. A reacção pode realizar-se dentro de um grande espectro de temperaturas, e a temperatura exacta da reacção não é crítica para a presente invenção. Em geral, considera-se conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e 50°C, dependente dos materiais iniciais e do ácido utilizado. O tempo necessário para a reacção pode também variar grandemente, dependendo este de muitos factores, designadamente da temperatura da reacção e da natureza dos

reagentes. Contudo, desde que a reacção se efectue sob as condições preferidas indicadas anteriormente, de um modo geral é suficiente um período compreendido entre 10 minutos e 18 horas.

Além disso, quando o composto obtido deste modo é um ácido carboxílico, se apropriado, pode preparar-se o seu correspondente sal de metal alcalino mediante processos convencionais diversos como, por exemplo, os seguintes: O ácido carboxílico dissolve-se numa mistura de dissolventes e água com um dissolvente orgânico não miscível com a água, tal como acetato de etilo, e em seguida adiciona-se uma solução aquosa de um carbonato de metal alcalino ou de um carbonato de hidrogénio e metal alcalino, como, por exemplo, o carbonato de hidrogénio e sódio e carbonato de potássio, a essa solução, de preferência a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura ambiente; o pH da solução é em seguida corrigido para um valor próximo de 7 e o precipitado resultante separado é recolhido por filtração.

Além disso, o sal ou o ácido carboxílico podem converter-se nos seus correspondentes ésteres, em que o ácido carboxílico é protegido por um grupo protector que possa ser facilmente hidrolisado in vivo, mediante o processo seguinte: O sal ou o ácido dissolve-se num éter, tal como tetra-hidrofurano ou em um dissolvente polar, por exemplo em N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilsulforotriamida ou trietilfosfato e permanece a reagir com dois equivalentes numa base orgânica por exemplo com trietilamina ou diciclo-hexilamina, um hidreto




de metal alcalino, tal como o hidreto de sódio ou um carbonato ou carbonato de hidrogénio e metal alcalino, tal como o carbonato de hidrogénio e sódio, carbonato de sódio ou carbonato de potássio, para se preparar o correspondente sal; e, em seguida, o sal permanece a reagir com um halogeneto alifático de aciloximetilo, por exemplo, com cloreto de aciloximetilo ou brometo de propioniloximetilo e um halogeneto de um 1-(alcoxi inferior)-carboniloxietilo, por exemplo, cloreto de 1-metoxycarboniloxietilo ou iodeto de 1-etoxycarboniloxietilo e halogeneto de ftalidilo ou um halogeneto de (2-oxo-5-metil-1,3-dioxoren-4-il)-metilo. Não existe restrição particular quanto à natureza do dissolvente a utilizar desde que este não exerça uma acção nociva sobre a reacção ou sobre os reagentes envolvidos e desde que possa dissolver, pelo menos em parte, esses reagentes. Exemplos de dissolventes apropriados incluem qualquer dos dissolventes polares mencionados antes. A reacção pode realizar-se dentro de um grande espectro de temperaturas, e a temperatura exacta da reacção não é crítica para a presente invenção. Em geral, considera-se conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e 100°C, dependente dos materiais iniciais, do dissolvente e dos reagentes utilizados. O tempo necessário para a reacção pode também variar grandemente, dependendo este de muitos factores, designadamente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se efectue sob as condições preferidas indicadas anteriormente, de um modo geral é suficiente um período compreendido entre 0,5 e 10 horas.

Muitos dos derivados de radicicol apresentam um efeito antitumoral forte contra células M5076 transplantadas em murganhos e espera-se, portanto que apresentem actividade sobre tumores do tipo sólido em geral.

Deste modo, os derivados de radicicol da presente invenção podem utilizar-se em animais de sangue quente incluindo seres humanos como agentes antitumorais contra este tipo de tumores. Os presentes compostos podem ser administrados por qualquer via apropriada, por exemplo por métodos de administração parentérica como por exemplo injeção endovenosa, injeção subcutânea, injeção intramuscular ou em supositórios. Ou por administração oral utilizando-se, por exemplo, cápsulas, pós ou grânulos.

A dose para um ser adulto humano pode variar dependente da natureza da doença e da via de administração e a frequência de administração e o período. Contudo, pode administrar-se uma dose diária compreendida entre 1 e 100 mg, numa dose única ou em doses repartidas.

Os derivados radicicol da presente invenção podem administrar-se em associação com outros agentes antitumorais, por exemplo, com agentes de nitrosureia como, por exemplo, ACNU ou BCNU, cisplatina, 5-FU, Daunomicina, adriamicina, mitomicina C e etoposido. Além disso, as preparações de derivados de radicicol podem ser proporcionadas para administração de acordo com qualquer método convencional. Portanto, a presente invenção abrange quaisquer preparações farmacêuticas e



composições contendo derivados de radicicol da presente invenção. A forma, evidentemente, será dependente da via de administração.

Por exemplo, as composições para injeção podem ser obtidas sobre a forma de ampolas, contendo, cada uma, uma dose unitária sob a forma de um contentor contendo doses múltiplas. A composição pode, algumas vezes conter aditivos como, por exemplo, agentes emulsificantes, agentes estabilizantes e/ou agentes dispersantes e pode, frequentemente, apresentar-se sob a forma de um pó que se destina a dissolução pelo farmacêutico em um dissolvente apropriado como, por exemplo, em um dissolvente aquoso esterilizado apirogénico, exactamente antes do uso. Estas preparações podem preparar-se, por exemplo, como segue: Dissolve-se o derivado de radicicol em acetona e vertese a solução de acetona em ampolas, adiciona-se água e em seguida liofiliza-se a mistura. Por outro lado, as composições para administração oral podem fornecer-se sob a forma de cápsulas, pós, grânulos ou xaropes, contendo cada um uma quantidade apropriada de um ou mais dos derivados de radicicol da presente invenção.

#### ACTIVIDADE BIOLÓGICA

Como animais de teste utilizaram-se murganhos fêmeas com oito semanas da raça BDF<sub>1</sub>, com peso entre 20 e 25 g. Adquiriram-se os murganhos de Charles River Japan Inc., Kanagawa, Japão. Os murganhos dividiram-se em grupos experimentais contendo cada um seis murganhos e todos de cada grupo se trataram de forma

idêntica. Cada murganho foi inoculado por via subcutânea com  $1 \times 10^6$  células viáveis (o número de células foi medido por um método de eclosão de corante ao microscópio) do fibrossarcoma de murganho M5076.

Os compostos testados, 80 mg, apresentados no quadro seguinte, excepto radicicol, dissolveram-se em 0,2 ml de N,N-dimetilacetamida (DMA) e adicionaram-se à solução 0,2 ml de HCO60 (óleo de castor hidrogenado-polioxietileno 60) à temperatura de 60°C. Imediatamente de seguida, adicionaram-se 3,6 ml de solução fisiológica de cloreto de sódio à temperatura de 40°C para se formar uma solução coloidal ou uma suspensão. A concentração final em N,N-dimetilacetamida e em HCO60 foi de 5% v/v de cada um. Dissolveu-se o radicicol a 0,25 mg por litro de DMA e dispersou-se a solução lentamente em 3,75 ml de uma solução fisiológica de cloreto de sódio-Emulphor a 10% (marca registada) que se agitou bem com um agitador rotativo. A concentração final de DMA foi 6,25%. Administrou-se a solução por via endovenosa (no caso de uma suspensão administrou-se por via intraperitoneal) nos dias primeiro, quinto e nono seguindo-se a inoculação das células de fibrossarcoma. Determinou-se o período de sobrevivência dos murganhos e a percentagem de inibição no desenvolvimento do tumor. Tratou-se idênticamente um grupo controlo excepto na ausência de administração de composto activo.

No quadro seguinte apresenta-se o efeito antitumoral sob a forma do aumento do tempo de vida (ILS %) e a inibição do crescimento (GI %) calculada a partir das equações seguintes



[R. I. Geran et al., Cancer Chemother. Rept., 3 (1972)]:

$$\text{ILS (\%)} = ( D_t/D_c - ) \times 100$$

na qual

$D_t$  corresponde ao tempo de sobrevivência média em dias dos murganhos do grupo tratado; e

$D_c$  corresponde ao tempo de sobrevivência média em dias de murganhos do grupo de controlo.

Nesta experiência,  $D_c$  foi de 40-47 dias.

$$\text{GI (\%)} = ( 1 - T D_t/T D_c ) \times 100$$

em que

$T D_t$  = valor médio das dimensões do tumor no décimo quarto dia no grupo tratado; e

$T D_c$  = valor médio das dimensões do tumor no décimo quarto dia no grupo de controlo.

dimensão do tumor = (comprimento do tumor + largura)/2.

Os compostos da presente invenção estão identificados no quadro seguinte pelos números que os designam na lista anterior.

Quadro 2

Composto Nº.	dose (mg/kg)	via	Inibição de desenvolvimento (%)	ILS (%)
17	200	iv	89	24
19	200	iv	89	9
21	200	iv	91	35
23	200	iv	95	35
25	200	iv	100	43
28	200	iv	95	27
31	200	ip	66	-4
70	200	iv	65	31
72(cis)	200	iv	80	4
72(trans)	200	iv	86	9
76	200	iv	74	11
radicicol	150	iv	5	-29

Como se apresentou no Quadro anterior, todos os compostos testados exibiram actividades antitumorais maiores do que o radicicol em tumores do tipo sólido (fibrossarcoma M5076 por implantação subcutânea) em termos de inibição do desenvolvimento do tumor e aumento do tempo de vida.

A presente invenção será melhor compreendida pelos exemplos seguintes que não são limitantes.

## EXEMPLO 1

### 14,16-dipalmitoilradicol

Dissolveram-se 1,6 g de radicol em 37 ml de benzeno anidro e colocou-se a solução num banho de gelo. Mantendo a solução em banho de gelo, adicionaram-se 2,2 ml de piridina e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, após o que se adicionaram gota a gota 20 ml de benzeno contendo 1,32 g de cloreto de palmitoílo. Em seguida, agitou-se a solução durante 1 hora em banho de gelo e adicionou-se água arrefecida em gelo; em seguida extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica com uma solução aquosa de carbonato de hidrogénio e sódio, com água e com uma solução saturada de cloreto de sódio, nesta sequência, após o que se secou sobre sulfato de magnésio anidro. Retirou-se o sulfato de magnésio por filtração e removeu-se o dissolvente do filtrado por destilação sob pressão reduzida. Obtiveram-se 2,70 g de um resíduo oleoso que se submeteu a uma cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se uma mistura em volume a 1:1 de hexano e acetato de etilo como eluente, para se obter uma substância cristalina com um valor de Rf de 0,64, o dissolvente de desenvolvimento foi constituído por hexano e acetato de etilo a 3:1 em volume. A recristalização deste do hexano forneceu 1,47 g do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 0,88 (6H, tripleto, J = 6,3 Hz);
- 1,21 - 1,42 (50H, multiplete);
- 1,53 (3H, doubleto, J = 4,8 Hz);

- 1,63 - 1,79 (3H, multipletto);
- 2,37 - 2,45 (1H, multipletto);
- 2,49 (2H, triplete, J = 6,8 Hz);
- 2,58 (2H, triplete, J = 7,3 Hz);
- 2,99 - 3,02 (1H, multipletto);
- 3,52 (1H, multipletto);
- 3,91, 4,03 (2H, AB-quarteto, J = 16,1 Hz);
- 5,39 - 5,41 (1H, multipletto);
- 5,78 (1H, doubleto de doubletos, J = 3,9 & 10,7 Hz);
- 6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 6,14 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,3 Hz);
- 7,01 (1H, singleto);
- 7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,0 & 10,3 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (Nujol - marca

registada)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  :

1759, 1722.

## EXEMPLO 2

### 14-palmitoilradicicol

Após a cromatografia em coluna da mistura obtida como descrito no Exemplo 1, obtiveram-se 866 mg do composto em título com um Rf no valor de 0,31 tendo como dissolvente de desenvolvimento hexano e acetato de etilo a 1:1 em volume. A recristalização com hexano forneceu 731 mg do composto em título sob a forma de cristais brancos.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,88 (3H, tripleto, J = 6,3 Hz);  
1,20 - 1,50 (24H, multipleteo);  
1,54 (3H, doubleto, J = 6,3 Hz);  
1,72 - 1,80 (2H, multipleteo);  
1,85 - 1,96 (1H, multipleteo);  
2,34 - 2,42 (1H, multipleteo);  
2,59 (2H, tripleto, J = 7,3 Hz);  
2,92 - 2,97 (1H, multipleteo);  
3,97, 4,69 (2H, AB-quarteto, J = 16,0 Hz);  
5,53 - 5,58 (1H, multipleteo);  
5,83 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,0 Hz);  
6,10 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,14 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 9,2 Hz);  
6,84 (1H, singleto);  
7,42 (1H, doubleto de doubletos, J = 17,0 & 9,2 Hz);  
10,78 (1H, singleto).

Espectro de Absorção no Infravermelho (Nujol)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>:  
1772, 1717.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>34</sub>H<sub>47</sub>O<sub>7</sub>Cl:

C, 67,70%; H, 7,85%; Cl, 5,88% .

Encontrado: C, 67,43%; H, 7,77%; Cl, 6,15% .

### EXEMPLO 3

#### 14,16-di(octanoil)-radicicol

Repetiu-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1 com exceção de uma mistura de 320 mg de radicicol, 7,4 ml de benzeno anidro, 880 µl de piridina e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina e 338 mg (2,4 vezes a quantidade equimolar) de cloreto de octanoílo que se utilizaram, para se obterem 1,514 mg (rendimento 95%) do composto em título, sob a forma de uma substância oleosa.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 0,84 - 0,96 (6H, multiplete);
- 1,22 - 1,45 (17H, multiplete);
- 1,53 (3H, doubleto, J = 6,8 Hz);
- 1,51 - 1,62 (1H, multiplete);
- 1,64 - 1,80 (4H, multiplete);
- 2,36 - 2,44 (1H, multiplete);
- 2,50 (2H, tripleto, J = 7,4 Hz);
- 2,58 (2H, tripleto, J = 7,3);
- 2,96 - 3,04 (1H, multiplete);
- 3,52 (1H, multiplete);
- 3,91, 4,03 (2H, AB-quarteto, J = 16,1 Hz);
- 5,34 - 5,45 (1H, multiplete);
- 5,78 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,4 Hz);
- 6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,2 & 10,7 Hz);
- 7,01 (1H, singleto);
- 7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,0 & 10,2 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho ( $\text{CDCl}_3$ )  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  :  
max  
1765, 1735.

#### EXEMPLO 4

##### 14,16-di(behenoil)-radicicol

A uma solução agitada de 1,459 g de radicicol, 37 ml de cloreto de metileno anidro, 1,9 ml de piridina e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, num banho de gelo, adicionou-se, gota a gota, cloreto de metileno contendo 2,24 g de cloreto de be-henoilo. A mistura fez-se reagir e tratar de forma idêntica à descrita no Exemplo 1, para se obter um produto cristalino com um Rf no valor de 0,80, tendo como dissolvente de desenvolvimento benzeno-acetato de etilo a 9:1 em volume. A recristalização com hexano forneceu 1,63 g do composto em título sob a forma de cristais brancos.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0,88 (6H, doubleto,  $J = 6,4$ );  
1,24 - 1,45 (72H, multiplete);  
1,54 (3H, doubleto,  $J = 6,8$  Hz);  
1,48 - 1,81 (5H, multiplete);  
2,37 - 2,46 (1H, multiplete);  
2,49 (2H, tripleto,  $J = 7,3$  Hz);  
2,58 (2H, tripleto,  $J = 7,3$ );  
2,99 - 3,02 (1H, multiplete);  
3,52 (1H, multiplete);  
3,91, 4,03 (2H, AB-quarteto,  $J = 16,6$  Hz);  
5,36 - 5,45 (1H, multiplete);

5,78 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,0 & 3,9 Hz);  
6,06 (1H, doubleto, J = 16,2 Hz);  
6,14 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,0 & 10,3 Hz);  
7,01 (1H, singleto);  
7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,0 & 10,3 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  <sup>-1</sup> cm :  
max  
1770, 1738.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>62</sub>H<sub>101</sub>O<sub>8</sub>Cl:

C, 73,74%; H, 10,08%; Cl, 3,51% .

Encontrado: C, 73,71%; H, 9,84%; Cl, 3,52% .

#### EXEMPLO 5

##### 14-behenoilradicicol

Após cromatografia em coluna de gel de sílica da mistura obtida como descrito no Exemplo 4, obteve-se um produto cristalino com um R<sub>f</sub> no valor de 0,64, tendo como dissolvente de desenvolvimento benzeno : acetato de etilo a 9:1 em volume. A recristalização com hexano forneceu 463 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

0,85 (3H, tripleto, J = 7,3);  
1,22 - 1,45 (37H, multiplete);  
1,54 (3H, doubleto, J = 6,8 Hz);  
1,72 - 1,83 (2H, multiplete);  
1,85 - 1,97 (1H, multiplete);



2,33 - 2,42 (1H, multipleteo);  
2,53 (2H, tripleto, J = 7,4 Hz);  
2,93 - 2,97 (1H, multipleteo);  
3,16 (1H, multipleteo);  
3,96, 4,69 (2H, AB-quarteto, J = 16,6 Hz);  
5,52 - 5,63 (1H, multipleteo);  
5,83 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,0 & 2,4 Hz);  
6,10 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,18 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,0 & 11,0 Hz);  
6,84 (1H, singleto);  
7,42 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,0 & 9,3 Hz);  
10,78 (1H, singleto).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :  
max  
1770, 1725.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>40</sub>H<sub>59</sub>O<sub>7</sub>Cl:

C, 69,90%; H, 8,65%; Cl, 5,16% .

Encontrado: C, 69,87%; H, 8,56%; Cl, 5,18% .

#### EXEMPLO 6

##### 14,16-di(estearoil)-radicicol

Seguiu-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 4 mas utilizando-se uma solução agitada de 1,459 g de radicicol, 37 ml de cloreto de metileno anidro, 1,9 ml de piridina, uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina e 1,454 g de cloreto de estearoil que se fizeram reagir e tratar para se obter 923 g do composto em título sob a forma de cristais.

4.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 0,88 (6H, tripleto, J = 6,4);
- 1,21 - 1,42 (56H, multipleteo);
- 1,53 (3H, doubleto, J = 6,8 Hz);
- 1,50 - 1,62 (1H, multipleteo);
- 1,65 - 1,80 (4H, multipleteo);
- 2,37 - 2,46 (1H, multipleteo);
- 2,49 (2H, tripleto, J = 6,8 Hz);
- 2,58 (2H, tripleto, J = 7,3);
- 2,99 - 3,05 (1H, multipleteo);
- 3,52 (1H, multipleteo);
- 3,91, 4,63 (2H, AB-quarteto, J = 16,6 Hz);
- 5,35 - 5,46 (1H, multipleteo);
- 5,78 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);
- 6,06 (1H, doubleto, J = 16,2 Hz);
- 6,14 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,3 Hz);
- 7,01 (1H, singleto);
- 7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,0 & 10,3 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :  
max  
1772, 1740.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>54</sub>H<sub>88</sub>O<sub>8</sub>Cl:

C, 72,25%; H, 9,54%; Cl, 3,95% .

Encontrado: C, 72,29%; H, 9,30%; Cl, 3,92% .

## EXEMPLO 7

### 14-estearoilradicicol

Após a mistura obtida ter sido submetida a uma cromatografia em coluna de gel de sílica, como descrito no Exemplo 6, obteve-se um produto apresentando um Rf de 0,35 (dissolvente de desenvolvimento hexano : acetato de etilo a 2:1 em volume). A recristalização deste com hexano forneceu 1,09 g do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

- 0,88 (3H, tripleto, J = 6,4);
- 1,19 - 1,42 (29H, multipleteo);
- 1,54 (3H, doubleto, J = 6,4 Hz);
- 1,72 - 1,80 (1H, multipleteo);
- 1,86 - 1,96 (1H, multipleteo);
- 2,33 - 2,42 (1H, multipleteo);
- 2,59 (2H, tripleto, J = 7,4 Hz);
- 2,92 - 2,97 (1H, multipleteo);
- 3,16 (1H, multipleteo);
- 3,97, 4,69 (2H, AB-quarteto, J = 16,6 Hz);
- 5,53 - 5,62 (1H, multipleteo);
- 5,83 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 2,4 Hz);
- 6,10 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 6,18 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 9,3 Hz);
- 6,84 (1H, singleto);
- 7,42 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,0 & 9,3 Hz);
- 10,78 (1H, singleto).

-1

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v cm<sup>-1</sup> :  
max  
1772, 1730.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>36</sub>H<sub>51</sub>O<sub>7</sub>Cl:

C, 68,50%; H, 8,14%; Cl, 5,62% .

Encontrado: C, 68,59%; H, 8,17%; Cl, 5,38% .

### EXEMPLO 8

#### 14,16-di(oleil)-radicolol

Seguiu-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 4 mas utilizando-se uma solução agitada de 1,641 g de radicolol, 40 ml de cloreto de metileno anidro, 2,14 ml de piridina, uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina e 1,49 g de cloreto de oleilo que se fizeram reagir e tratar, para se obter 1,736 g do composto em título com um valor de R<sub>f</sub> de 0,83, sob a forma de uma substância oleosa. Dissolvente de desenvolvimento hexano : acetato de etilo a 2:1 em volume.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

- 0,88 (3H, tripleto, J = 6,4);
- 1,22 - 1,42 (42H, multipleteo);
- 1,53 (3H, doubleto, J = 6,3 Hz);
- 1,63 - 1,80 (4H, multipleteo);
- 1,93 - 2,08 (7H, multipleteo);
- 2,36 - 2,44 (1H, multipleteo);
- 2,49 (2H, tripleto, J = 7,8 Hz);

2,58 (2H, tripleto, J = 7,3 Hz);  
2,98 - 3,03 (1H, multipletto);  
3,52 (1H, multipletto);  
3,91, 4,03 (2H, AB-quarteto, J = 16,6 Hz);  
5,28 - 5,46 (5H, multipletto);  
5,78 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,8 & 3,9 Hz);  
6,06 (1H, doubleto, J = 16,2 Hz);  
6,14 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,8 & 10,3 Hz);  
7,01 (1H, singletto);  
7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,4 & 10,3 Hz);

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :  
max  
1770, 1742.

#### EXEMPLO 9

##### 14-oleilradicicol

Após uma cromatografia em coluna de gel de sílica da mistura obtida pelo processo descrito no Exemplo 6, obtiveram-se 872 mg do composto em título com valor de R<sub>f</sub> de 0,43, sob a forma de uma substância oleosa. Dissolvente de desenvolvimento, hexano :acetato de etilo a 2:1 em volume.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

0,87 (3H, tripleto, J = 6,4);  
1,26 - 1,46 (22H, multipletto);  
1,54 (3H, doubleto, J = 6,8 Hz);  
1,72 - 1,80 (1H, multipletto);  
1,86 - 2,00 (4H, multipletto);

2,33 - 2,43 (1H, multipleteo);  
2,59 (2H, tripleto, J = 7,4 Hz);  
2,96 - 2,98 (1H, multipleteo);  
3,16 (1H, multipleteo);  
3,98, 4,68 (2H, AB-quarteto, J = 16,6 Hz);  
5,32 - 5,41 (2H, multipleteo);  
5,52 - 5,61 (1H, multipleteo);  
5,83 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,0 & 2,9 Hz);  
6,10 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,18 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,0 & 8,8 Hz);  
6,84 (1H, singleto);  
7,42 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 8,8 Hz);  
10,7 (1H, singleto).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :  
max  
1775, 1732.

#### EXEMPLO 10

##### 14,16-di(elaidoil)-radicicol

Repetiu-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 4 mas utilizando-se uma mistura de uma solução contendo de 1,641 g de radicicol, 40 ml de cloreto de metileno anidro, 2,14 ml de piridina, uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina e 1,49 g de cloreto de elaidoil que se fizeram reagir e tratar, para se obter 1,24 g do composto em título com um valor de Rf de 0,84, sob a forma de uma substância oleosa. Dissolvente de desenvolvimento hexano : acetato de etilo a 2:1 em volume.

4.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

- 0,87 (6H, tripleto, J = 6,3);
- 1,26 - 1,48 (42H, multipleteo);
- 1,53 (3H, doubleto, J = 6,3 Hz);
- 1,62 - 1,79 (4H, multipleteo);
- 1,95 - 2,05 (7H, multipleteo);
- 2,37 - 2,42 (1H, multipleteo);
- 2,49 (2H, tripleto, J = 7,3 Hz);
- 2,58 (2H, tripleto, J = 7,3 Hz);
- 2,98 - 3,03 (1H, multipleteo);
- 3,51 (1H, multipleteo);
- 3,91, 4,03 (2H, AB-quarteto, J = 16,6 Hz);
- 5,30 - 5,46 (5H, multipleteo);
- 5,78 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);
- 6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 6,14 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,7 Hz);
- 7,01 (1H, singleto);
- 7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,0 & 10,7 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :  
max  
1772, 1740.

EXEMPLO 11

14-elaidoilradicicol

Após uma cromatografia em coluna de gel de sílica da mistura obtida pelo processo descrito no Exemplo 10, obteve-se um produto exibindo um valor de R<sub>f</sub> de 0,40. Dissolvente de

desenvolvimento, hexano :acetato de etilo a 2:1 em volume. A recristalização deste produto com hexano forneceu 1,22 g do composto em título sob a forma de cristais brancos.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)

$\delta$  ppm:

- 0,87 (3H, tripleto,  $J = 6,3$ );
- 1,26 - 1,42 (21H, multipleteo);
- 1,54 (3H, doubleto,  $J = 6,3$  Hz);
- 1,72 - 1,80 (2H, multipleteo);
- 1,86 - 1,96 (5H, multipleteo);
- 2,33 - 2,43 (1H, multipleteo);
- 2,59 (2H, tripleto,  $J = 7,3$  Hz);
- 2,92 - 2,97 (1H, multipleteo);
- 3,16 (1H, multipleteo);
- 3,97, 4,69 (2H, AB-quarteto,  $J = 16,6$  Hz);
- 5,51 - 5,59 (1H, multipleteo);
- 5,83 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 10,7$  &  $2,9$  Hz);
- 6,09 (1H, doubleto,  $J = 16,1$  Hz);
- 6,18 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 10,7$  &  $8,7$  Hz);
- 6,84 (1H, singleto);
- 7,42 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 16,0$  &  $8,7$  Hz);
- 10,78 (1H, singleto).

Espectro de Absorção no Infravermelho ( $\text{CDCl}_3$ )  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  :  
max  
1772, 1730.



K.

EXEMPLO 12

14,16-bis(2,2,2-tricloro-etoxicarbonilamino-hexanoil)-  
radicicol

Dissolveram-se 182 mg de radicicol em 6 ml de tetra-  
hidrofurano anidro e adicionaram-se 383 mg do ácido 2,2,2-  
tricloro-etoxicarbonilamino-hexanóico, 363 mg de diciclo-  
-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de  
dimetilaminopiridina, à temperatura ambiente, para se obter  
uma solução; em seguida, agitou-se à mesma temperatura durante  
2 horas. Decorrido este período produziu-se diciclo-hexilureia  
como produto de uma reacção secundária que se eliminou por  
filtração. Adicionou-se água ao filtrado e a mistura  
resultante extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a solução  
de acetato de etilo com solução aquosa de carbonato de  
hidrogénio e sódio e em seguida com água, após o que se secou  
sobre sulfato de magnésio anidro. Retirou-se o dissolvente por  
destilação sob pressão reduzida. O residuo resultante foi  
purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica  
utilizando-se uma mistura a 1:1 em volume de hexano e acetato  
de etilo como eluente. Após a condensação do eluato,  
apresentando um valor de Rf de 0,75, obtiveram-se 191 mg do  
composto em título. Dissolvente de desenvolvimento acetato de  
etilo : hexano a 2:1, em volume.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)

8 ppm:

1,53 - 1,98 (13H, multiplete);

1,53 (3H, doubleto,  $J = 6,3$ );

2,40 - 2,46 (1H, multipleteo);  
2,50 - 2,56 (2H, multipleteo);  
2,61 (2H, tripleto, J = 7,3 Hz);  
3,00 - 3,04 (1H, multipleteo);  
3,24 (2H, tripleto, J = 6,8 Hz);  
3,29 (2H, tripleto, J = 6,9 Hz);  
3,52 (1H, multipleteo);  
3,93, 4,01 (2H, AB-quarteto, J = 16,1 Hz);  
4,72 (4H, singleto);  
4,95 - 5,04 (1H, multipleteo);  
5,06 - 5,17 (1H, multipleteo);  
5,40 - 5,45 (1H, multipleteo);  
5,80 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);  
6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,2 & 10,7 Hz);  
7,03 (1H, singleto);  
7,53 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,2 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :  
max  
1770, 1740.

### EXEMPLO 13

#### 16-(2,2,2-tricloro-etoxicarbonilamino-hexanoil)- radicicol

O eluato com o valor de R<sub>f</sub> de 0,51 (dissolvente de desenvolvimento acetato de etilo : hexano a 2:1, em volume) em cromatografia em coluna de gel de sílica da mistura obtida como descrito no Exemplo 2, foi condensado para se obterem 28 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

1,53 (3H, doubleto, J = 6,3 Hz);  
2,42 - 1,78 (7H, multipleteo);  
2,35 - 2,44 (1H, multipleteo);  
2,50 - 2,56 (2H, multipleteo);  
2,98 - 3,04 (1H, multipleteo);  
3,25 (2H, tripleto, J = 6,4 Hz);  
3,27 (2H, tripleto, J = 6,3 Hz);  
3,56 (1H, multipleteo);  
4,01, 4,02 (2H, AB-quarteto, J = 16,1 Hz);  
4,72 (2H, singleto);  
5,08 - 5,16 (1H, multipleteo);  
5,38 - 5,48 (1H, multipleteo);  
5,79 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,8 & 3,9 Hz);  
6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,11 (1H, singleto);  
6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,8 & 10,2 Hz);  
6,78 (1H, singleto);  
7,58 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,0 & 10,2 Hz).

#### EXEMPLO 14

##### 14,16-di(metoxiacetil)-radicicol

Fizeram-se reagir 182 mg de radicicol, 4 ml de cloreto de metileno anidro, 250 µl de piridina, uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina e 412 mg de cloreto de metoxiacetilo e em seguida o produto foi tratado, em cada caso, de forma idêntica à descrita no Exemplo 4, para se obter uma mistura.

4

Purificou-se esta mistura por cromatografia em coluna rápida de gel de sílica utilizando-se uma mistura em volume a 3:1 de acetato de etilo e hexano como eluentes, para se obterem 255 mg do composto em título, sob a forma de uma substância oleosa.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

1,54 (3H, doubleto, J = 6,3 Hz);  
1,53 - 1,68 (1H, multipleteo);  
2,37 - 2,43 (1H, multipleteo);  
2,98 - 3,05 (1H, multipleteo);  
3,50 (3H, singleto);  
3,52 (1H, multipleteo);  
3,53 (3H, singleto);  
3,95, 4,07 (2H, AB-quarteto, J = 16,1 Hz);  
4,23 (2H, singleto);  
4,33 (2H, singleto);  
5,36 - 5,46 (1H, multipleteo);  
5,78 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,2 & 3,9 Hz);  
6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,2 & 10,8 Hz);  
7,26 (1H, singleto);  
7,49 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,0 & 10,8 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> max :  
1792, 1740.

4.

EXEMPLO 15

14-metoxiacetilradicicol

Dissolveram-se 1,54 g de 14,16-di(metoxiacetil)-radicicol, preparado de acordo com o método descrito no Exemplo 14, em 20 ml de acetato de etilo e adicionaram-se 15 g de gel de sílica à solução resultante. Em seguida, agitou-se a mistura durante 16 horas à temperatura ambiente. Decorrido este tempo, retirou o gel de sílica por filtração e lavou-se a solução bem com acetato de etilo. O filtrado e os líquidos de lavagem foram reunidos e condensados por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se uma mistura a 2:1 em volume de acetato de etilo e hexano, como eluente. O eluato, apresentado um valor de Rf 0,50 (dissolvente de desenvolvimento, acetato de etilo : hexano a 2:1, em volume) foi recolhido e condensado para se obterem 340 mg do composto em título sob a forma de uma substância oleosa.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)

$\delta$  ppm:

- 1,53 (3H, doubleto,  $J = 6,8$  Hz);
- 1,53 - 1,68 (1H, multiplete);
- 1,86 - 1,97 (1H, multiplete);
- 2,34 - 2,42 (1H, multiplete);
- 2,92 - 2,97 (1H, multiplete);
- 3,17 (1H, multiplete);
- 3,53 (3H, singleto);
- 3,98, 4,70 (2H, AB-quarteto,  $J = 16,6$  Hz);

5,51 - 5,60 (1H, multipleteo);  
5,84 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 2,9 Hz);  
6,10 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,18 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 9,2 Hz);  
6,89 (1H, singleto);  
7,42 (1H, doubleto de doubletos, J = 17,0 & 9,2 Hz);  
10,79 (1H, singleto).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :  
max  
1790, 1725.

#### EXEMPLO 16

##### 16-metoxiacetilradicicol

O eluato com o valor de R<sub>f</sub> de 0,42 (dissolvente de desenvolvimento, acetato de etilo : hexano a 2:1, em volume), obtido no decurso do escoamento da coluna cromatográfica de gel de sílica descrita no Exemplo 15, para se obterem 357 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

$\delta$  ppm:

1,51 (3H, doubleto, J = 6,9 Hz);  
1,58 - 1,67 (1H, multipleteo);  
2,34 - 2,42 (1H, multipleteo);  
2,98 - 3,04 (1H, multipleteo);  
3,51 (3H, singleto);  
3,52 (3H, singleto);  
4,00, 4,13 (2H, AB-quarteto, J = 16,1 Hz);  
4,24 (2H, singleto);

5,32 - 5,42 (1H, multipleteo);  
5,77 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);  
5,99 (1H, singleto);  
6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,2 Hz);  
6,82 (1H, singleto);  
7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,0 & 10,2 Hz);

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :  
max  
1782, 1730.

#### EXEMPLO 17

##### 14,16-di(benzoil)-radicicol

Aplicando um processo idêntico ao descrito no Exemplo 4, fizeram-se reagir 1,459 g de radicicol, 37 ml de cloreto de metileno anidro 1,9 ml de piridina, uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina e 618 mg de cloreto de benzoilo e tratou-se o produto para se obterem 965 mg do composto em título sob a forma de cristais.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

$\delta$  ppm:

1,24 - 1,38 (1H, multipleteo);  
1,39 (3H, doubleto, J = 6,3 Hz);  
2,13 - 2,20 (1H, multipleteo);  
2,94 - 2,99 (1H, multipleteo);  
3,61 (1H, multipleteo);  
3,97, 4,23 (2H, AB-quarteto, J = 16,1 Hz);  
5,09 - 5,18 (1H, multipleteo);

5,77 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 4,3 Hz);  
6,08 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,17 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 7,3 Hz);  
7,26 (1H, singleto);  
7,43 - 7,71 (6H, multipleto);  
8,17 (1H, doubleto de doubletos, J = 17,0 & 7,3 Hz);  
8,12 - 8,23 (4H, multipleto).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  <sup>-1</sup> cm :  
max  
1748, 1728.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>Cl:

C, 67,08%; H, 4,40%; Cl, 6,19% .

Encontrado: C, 67,11%; H, 4,58%; Cl, 6,25% .

### EXEMPLO 18

#### 14-benzoilradicicol

Após a cromatografia em coluna de gel de sílica como descrita no Exemplo 17, obtiveram-se 756 mg do composto em título que apresentava um R<sub>f</sub> com valor de 0,61 (dissolvente de desenvolvimento, acetato de etilo : hexano a 2:1, em volume), sob a forma de uma substância oleosa.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

$\delta$  ppm:

1,56 (3H, doubleto, J = 6,8 Hz);

1,88 - 1,98 (1H, multipleto);

2,34 - 2,44 (1H, multipleto);



K.

2,93 -2,98 (1H, multipleteo);  
3,20 (1H, multipleteo);  
4,02, 4,72 (2H, AB-quarteto, J = 16,6 Hz);  
5,55 - 5,65 (1H, multipleteo);  
6,12 (1H, doubleto, J = 16,6 Hz);  
6,21 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,4 Hz);  
7,03 (1H, singleto);  
7,45 (1H, doubleto de doubletos, J = 14,0 & 8,7 Hz);  
7,41 - 7,70 (3H, multipleteo);  
8,18 (2H, multipleteo);  
10,82 (1H, singleto).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
max  
1750.

#### EXEMPLO 19

##### 14,16-di(fenoxiacetil)-radicicol

Após um processo idêntico ao descrito no Exemplo 4, fizeram-se reagir 1,459 g de radicicol, 37 ml de cloreto de metileno anidro, 1,9 ml de piridina, uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina e 819 mg de cloreto de fenoxiacetilo e tratou-se o produto para se obterem 661 mg do composto em título sob a forma de uma substância oleosa.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

1,33 - 1,43 (1H, multipleteo);  
1,50 (3H, doubleto, J = 6,3 Hz);  
2,21 - 2,31 (1H, multipleteo);

2,94 -2,99 (1H, multipleteo);  
3,44 (1H, multipleteo);  
3,95, 4,03 (2H, AB-quarteto, J = 16,6 Hz);  
4,82 (2H, singleto);  
4,93 (2H, singleto);  
5,29 - 5,38 (1H, multipleteo);  
5,78 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,4 Hz);  
6,05 (1H, doubleto, J = 16,2 Hz);  
6,13 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,7 Hz);  
6,93 - 7,17 (6H, multipleteo);  
7,27 (1H, singleto);  
7,30 - 7,38 (4H, multipleteo);  
7,51 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,0 & 10,7 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
max  
1796, 1738.

#### EXEMPLO 20

##### 14,16-di(fenilacetil)-radicicol

Após um processo idêntico ao descrito no Exemplo 4, mas fazendo-se reagir 1,641 g de radicicol, 40 ml de cloreto de metileno anidro, 2,14 ml de piridina, uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina e 765 mg de cloreto de fenilacetilo, obtiveram-se 926 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

0,98 - 1,08 (1H, multipleteo);  
1,43 (3H, doubleto, J = 6,4 Hz);

2,07 - 2,17 (1H, multipleteo);  
2,85 - 2,93 (1H, multipleteo);  
3,36 (1H, multipleteo);  
3,71 - 3,98 (2H, multipleteo);  
4,88 (4H, singleto);  
4,93 - 5,05 (1H, multipleteo);  
5,75 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);  
6,00 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,09 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,3 Hz);  
6,98 (1H, singleto);  
7,30 - 7,36 (10H, multipleteo);  
7,45 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,0 & 10,3 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
max  
1775, 1745.

#### EXEMPLO 21

##### 14-fenilacetilradicicol

Após a cromatografia em coluna de gel de sílica como descrita no Exemplo 20, obtiveram-se 403 mg do composto em título que apresentava um R<sub>f</sub> com valor de 0,43. Dissolvente de desenvolvimento, acetato de etilo : hexano a 1:1, em volume.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

1,53 (3H, doubleto, J = 6,8 Hz);  
2,85 - 1,95 (1H, multipleteo);  
2,35 - 2,43 (1H, multipleteo);  
2,91 - 2,96 (1H, multipleteo);

3,14 (1H, multipleteo);  
3,90 (2H, singleto);  
3,95, 4,67 (2H, AB-quarteto, J = 16,2 Hz);  
5,51 - 5,58 (1H, multipleteo);  
5,82 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,8 & 2,9 Hz);  
6,08 (1H, doubleto, J = 16,6 Hz);  
6,16 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,8 & 9,3 Hz);  
6,82 (1H, singleto);  
7,35 (5H, multipleteo);  
7,40 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,0 & 9,3 Hz);  
10,6 (1H, singleto).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  <sup>-1</sup> cm :  
max  
1770, 1728.

#### EXEMPLO 22

##### 14,16-di(cloroacetil)-radicicol

Após um processo idêntico ao descrito no Exemplo 4, mas utilizando-se 1,82 g de radicicol, 40 ml de cloreto de metileno anidro, 2,55 ml de piridina, uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina e 1,24 mg de cloreto de cloroacetilo, obtiveram-se 2,6 g do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

$\delta$  ppm:

1,53 (3H, doubleto, J = 6,4 Hz);  
1,52 - 1,66 (1H, multipleteo);  
2,36 - 2,46 (1H, multipleteo);

2,98 - 3,05 (1H, multipleteo);  
3,94, 4,06 (2H, AB-quarteto, J = 16,6 Hz);  
4,24 (2H, singleteo);  
4,34 (2H, singleteo);  
5,38 - 5,48 (1H, multipleteo);  
5,80 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,0 & 3,4 Hz);  
6,06 (1H, doubleto, J = 16,2 Hz);  
6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,0 & 10,3 Hz);  
7,25 (1H, singleteo);  
7,49 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,2 & 10,3 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
max  
1795, 1765, 1740.

### EXEMPLO 23

#### 14,16-di(2-tenoil)-radicicol

Após um processo idêntico ao descrito no Exemplo 4, mas utilizando-se 1,094 g de radicicol, 28 ml de cloreto de metileno anidro, 1,4 ml de piridina, uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina e 528 mg de cloreto de 2-tenoilo, obtiveram-se 1,39 g do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

1,43 (3H, doubleto, J = 6,8 Hz);  
2,34 - 1,45 (1H, multipleteo);  
2,18 - 2,26 (1H, multipleteo);  
2,96 - 3,03 (1H, multipleteo);  
3,58 (1H, multipleteo);

3,96, 4,23 (2H, AB-quarteto, J = 16,1 Hz);  
5,14 - 5,26 (1H, multipleteo);  
5,76 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,0 & 4,3 Hz);  
6,07 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,16 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,0 & 10,2 Hz);  
7,18 - 7,21 (2H, multipleteo);  
7,26 (1H, singleto);  
7,45 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,6 & 10,2 Hz);  
7,72 (2H, multipleteo);  
7,96 - 8,03 (2H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  <sup>-1</sup> cm :  
max  
1745, 1725.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>O<sub>8</sub>ClS<sub>2</sub>:

C, 57,40%; H, 3,62%; Cl, 6,06% .

Encontrado: C, 57,61%; H, 3,76%; Cl, 5,93% .

#### EXEMPLO 24

##### 14-(2-tenoil)-radicicol

Após uma cromatografia em coluna de gel de sílica como descrita no Exemplo 23, obtiveram-se 204 mg do composto em título que apresentava um R<sub>f</sub> com valor de 0,27. Dissolvente de desenvolvimento, benzeno : acetato de etilo a 6:1, em volume.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

$\delta$  ppm:

1,55 (3H, doubleto, J = 6,9 Hz);

1,87 - 1,98 (1H, multipleteo);

2,34 - 2,43 (1H, multipleteo);  
 2,93 - 2,98 (1H, multipleteo);  
 3,18 (1H, multipleteo);  
 4,05, 4,71 (2H, AB-quarteto, J = 16,0 Hz);  
 5,53 - 5,65 (1H, multipleteo);  
 5,85 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 2,4 Hz);  
 6,12 (1H, doubleto, J = 10,7 Hz);  
 6,19 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 9,3 Hz);  
 7,04 (1H, singleto);  
 7,18 - 7,21 (1H, multipleteo)  
 7,44 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,0 & 9,3 Hz);  
 7,70 - 7,73 (1H, multipleteo)  
 8,00 (1H, multipleteo);  
 10,80 (1H, singleto).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
 max  
 1740, 1720.

#### EXEMPLO 25

##### 14-estearoil-16-palmitoilradicicol

Seguindo-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 4, mas utilizando-se 442 mg de 14-estearoilradicicol, preparado de acordo com o método descrito no Exemplo 7, 20 ml de cloreto de metileno anidro, 186 µl de piridina, uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina e 202 mg de cloreto de palmitoílo e seguindo-se uma purificação da mistura reaccional por cromatografia em coluna de gel de sílica, utilizando-se uma mistura de hexano e acetato de etilo a 2:1 em volume, obtiveram-se 581 mg do composto em título sob a

forma de cristais. A recristalização deste produto com pentano forneceu 302 mg de cristais brancos.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

- 0,88 (6H, tripleto, J = 6,3 Hz);
- 1,22 - 1,42 (52H, multipleteo);
- 1,54 (3H, doubleto, J = 6,8 Hz);
- 1,48 - 1,62 (1H, multipleteo);
- 1,64 - 1,81 (4H, multipleteo);
- 2,35 - 2,44 (1H, multipleteo);
- 2,49 (2H, tripleto, J = 6,8 Hz);
- 2,58 (2H, tripleto, J = 7,3 Hz);
- 2,97 - 3,04 (1H, multipleteo);
- 3,54 (1H, multipleteo);
- 3,91, 4,03 (2H, AB-quarteto, J = 16,6 Hz);
- 5,36 - 5,45 (1H, multipleteo);
- 5,78 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);
- 6,06 (1H, doubleto, J = 16,2 Hz);
- 6,14 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,3 Hz);
- 7,01 (1H, singleto);
- 7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,3 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
max  
1770, 1740.

#### EXEMPLO 26

#### 14,16-di(10-undecenoil)-radicicol

Seguindo-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1, mas





utilizando-se 1459 mg de radicicol, 973 mg de cloreto de 10-undecenoilo, 37 ml de cloreto de metileno, 1,9 ml de piridina e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 840 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)

$\delta$  ppm:

- 1,25 - 1,80 (24H, multipleteo);
- 1,48 - 1,58 (1H, multipleteo);
- 1,53 (3H, doubleto,  $J = 6,3$  Hz);
- 1,99 - 2,10 (4H, multipleteo);
- 2,35 - 2,47 (1H, multipleteo);
- 2,49 (2H, tripleto,  $J = 7,7$  Hz);
- 2,58 (2H, tripleto,  $J = 7,3$  Hz);
- 2,93 - 3,04 (1H, multipleteo);
- 3,51 (1H, multipleteo);
- 3,91 & 4,03 (2H, AB-quarteto,  $J = 16,1$  Hz);
- 4,90 - 5,04 (2H x 2, multipleteo);
- 5,35 - 5,46 (1H, multipleteo);
- 5,74 - 5,90 (3H, multipleteo);
- 6,06 (1H, doubleto,  $J = 16,1$  Hz);
- 6,15 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 10,7$  &  $10,2$  Hz);
- 7,01 (1H, singleto);
- 7,52 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 16,1$  &  $10,2$  Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho ( $\text{CDCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  :  
1770, 1735.

Espectro de massa (m/e): 696 ( $\text{M}^+$ )

Análise elementar:

Calculado para  $C_{40}H_{53}O_8Cl$ :

C, 68,90%; H, 7,66%; Cl, 5,08% .

Encontrado: C, 68,02%; H, 7,53%; Cl, 5,41% .

#### EXEMPLO 27

##### 14-(10-undecenoil)-radicicol

A mistura reaccional obtida no tratamento do produto final empregado no Exemplo 26 foi fraccionada e purificada por cromatografia através de gel de sílica, utilizando-se uma mistura em volume a 2:1 de hexano e acetato de etilo como eluente, para se obterem 360 mg do composto em título, apresentando um  $R_f$  com o valor de 0,3. Dissolvente de desenvolvimento, mistura de hexano e acetato de etilo a 2:1, em volume.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear ( $CDCl_3$ , 270 MHz)

$\delta$  ppm:

1,25 - 1,48 (12H, multiplete);

1,55 (3H, doubleto,  $J = 6,8$  Hz);

1,70 - 1,82 (2H, multiplete);

1,86 - 1,98 (1H, multiplete);

2,02 - 2,10 (2H, multiplete);

2,33 - 2,43 (1H, multiplete);

2,59 (2H, tripleto,  $J = 7,3$  Hz);

2,93 - 2,98 (1H, multiplete);

3,17 (1H, multiplete);

3,97 e 4,69 (2H, AB-quarteto,  $J = 16,6$  Hz);

4,92 - 5,03 (2H, multipleteo);  
5,51 - 5,62 (1H, multipleteo);  
5,73 - 5,90 (2H, multipleteo);  
6,10 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,18 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,2, 9,28 Hz);  
6,84 (1H, singleto);  
7,43 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1, 9,2 Hz);  
10,78 (1H, singleto).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  <sup>-1</sup> cm :  
max  
1770, 1730.

Espectro de massa (m/e): 530 (M<sup>+</sup>), 364.

#### EXEMPLO 28

##### 14,16-di(2-tenoil)-radicicol

Seguindo-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1, mas utilizando-se 1094 mg de radicicol, 528 mg de cloreto de 2-tenoilo, 28 ml de cloreto de metileno anidro, 1,4 ml de piridina e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 1,0 g do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

$\delta$  ppm:

1,43 (3H, doubleto, J = 6,8 Hz);  
1,34 - 1,45 (1H, multipleteo);  
2,18 - 2,26 (1H, multipleteo);  
2,96 - 3,03 (1H, multipleteo);  
3,58 (1H, multipleteo);

3,96 & 4,23 (2H, AB-quarteto, J = 16,1 Hz);  
5,14 - 5,26 (1H, multipleteo);  
5,76 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,0 & 4,3 Hz);  
6,07 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,16 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,0 & 10,2 Hz);  
7,18 - 7,21 (2H, multipleteo);  
7,26 (1H, singleto);  
7,45 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,6 & 10,2 Hz);  
7,72 (2H, multipleteo);  
7,96 - 8,03 (2H, multipleteo).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  <sup>-1</sup> cm :  
max  
1745, 1725.

Espectro de massa (m/e): 696 (M<sup>+</sup>), 473.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>S<sub>2</sub>:

C, 57,40%; H, 3,62%; Cl, 6,06% .

Encontrado: C, 57,61%; H, 3,76%; Cl, 5,93% .

#### EXEMPLO 29

##### 14-(2-tenoil)-radicicol

A mistura reaccional obtida no tratamento do produto final empregado no Exemplo 28 foi fraccionada e purificada por cromatografia através de coluna de gel de sílica, utilizando-se uma mistura em volume a 6:1 de benzeno e acetato de etilo como eluente, para se obterem 204 mg do composto em título, apresentando um valor de R<sub>f</sub> de 0,27. Dissolvente de

desenvolvimento, uma mistura a 6:1 de benzeno e acetato de etilo, em volume.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

1,55 (3H, doubleto, J = 6,9 Hz);  
1,87 - 1,98 (1H, multipleteo);  
2,34 - 2,43 (1H, multipleteo);  
2,93 - 2,98 (1H, multipleteo);  
3,18 (1H, multipleteo);  
4,05 & 4,71 (2H, AB-quarteto, J = 16,0 Hz);  
5,53 - 5,65 (1H, multipleteo);  
5,85 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 2,4 Hz);  
6,12 (1H, doubleto, J = 17,0 Hz);  
6,19 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 9,3 Hz);  
7,04 (1H, singleto);  
7,18 - 7,21 (1H, multipleteo);  
7,44 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,0 & 9,3 Hz);  
7,70 - 7,73 (1H, multipleteo);  
8,00 (1H, multipleteo);  
10,21 (1H, singleto).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
max  
1740, 1720.

Espectro de massa (m/e): 474 (M<sup>+</sup>), 364.

### EXEMPLO 30 .

#### 14-elaidoil-16-palmitoilradicicol

Seguindo-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 25,



mas utilizando-se 500 mg de 14-elaidoilradicol, 303 mg de cloreto de palmitoilo, 20 ml de cloreto de metileno anidro, 0,2 ml de piridina e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 484 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)

$\delta$  ppm:

- 0,87 (6H, tripleto,  $J = 6,8$  Hz);
- 1,2 - 1,8 (48H, multipleteo);
- 1,53 (3H, doubleto,  $J = 6,3$  Hz);
- 1,92 - 2,00 (4H, multipleteo);
- 2,35 - 2,45 (1H, multipleteo);
- 2,49 (2H, tripleto,  $J = 7,8$  Hz);
- 2,58 (2H, tripleto,  $J = 7,3$  Hz);
- 2,96 - 3,05 (1H, multipleteo);
- 3,52 (1H, multipleteo);
- 3,91 & 4,03 (2H, AB-quarteto,  $J = 16,6$  Hz);
- 5,36 - 5,47 (3H, multipleteo);
- 5,78 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 10,7$  &  $3,4$  Hz);
- 6,06 (1H, doubleto,  $J = 16,1$  Hz);
- 6,14 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 18,7$  &  $10,2$  Hz);
- 7,01 (1H, singleto);
- 7,51 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 16,1$  &  $10,2$  Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho ( $\text{CDCl}_3$ )  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  :  
max  
1770, 1735.

Análise elementar:

Calculado para  $C_{12}H_{17}O_2Cl$ :

C, 71,98%; H, 9,18%; Cl, 4,09% .

Encontrado: C, 71,26%; H, 9,45%; Cl, 3,93% .

### EXEMPLO 31

#### 14,16-dimiristoilradicicol

Seguindo-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1, mas utilizando-se 1,28 g de radicicol, 1,04 g de cloreto de miristoilo, 35 ml de cloreto de metileno anidro, 1,76 ml de piridina e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 0,80 g do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear ( $CDCl_3$ , 270 MHz)

$\delta$  ppm:

- 0,88 (6H, tripleto,  $J = 6,6$  Hz);
- 1,2 - 1,5 (40H, multipleteo);
- 1,54 (3H, doubleto,  $J = 6,8$  Hz);
- 1,45 - 1,6 (1H, multipleteo);
- 1,6 - 1,8 (4H, multipleteo);
- 2,35 - 2,45 (1H, multipleteo);
- 2,50 (2H, tripleto,  $J = 6,8$  Hz);
- 2,59 (2H, tripleto,  $J = 7,5$  Hz);
- 2,98 - 3,04 (1H, multipleteo);
- 3,50 - 3,53 (1H, multipleteo);
- 3,92 (1H, doubleto,  $J = 16,4$  Hz);
- 5,3 - 5,5 (1H, multipleteo);
- 5,79 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 10,7$  &  $3,9$  Hz);
- 6,06 (1H, doubleto,  $J = 16,1$  Hz);

6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,3 Hz);

7,02 (1H, singleto);

7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,3 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}^{-1}$  cm<sup>-1</sup> :  
1770, 1735.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>46</sub>H<sub>69</sub>O<sub>8</sub>Cl:

C, 70,34%; H, 8,85%; Cl, 4,51% .

Encontrado: C, 70,43%; H, 8,68%; Cl, 4,46% .

### EXEMPLO 32

#### 14-miristoilradicicol

A mistura reaccional obtida no tratamento do produto final empregado no Exemplo 31, foi fraccionada e purificada por cromatografia através de coluna de gel de sílica, utilizando-se uma mistura em volume a 2:1 de hexano e acetato de etilo como eluente, para se obterem 543 mg do composto em título, apresentando um valor de R<sub>f</sub> de 0,7. Dissolvente de desenvolvimento, mistura em volume a 1:1 de hexano e acetato de etilo.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

1,26 (3H, tripleto, J = 6,9 Hz);

1,2 - 1,5 (20H, multipleteo);

1,55 (3H, doubleto, J = 6,8 Hz);

1,7 - 1,8 (2H, multipleteo);

1,85 - 2,0 (1H, multipleteo);



2,38 (1H, doubleto de tripletos, J = 15,6 & 3,4 Hz);  
2,59 (1H, tripleto, J = 7,5 Hz);  
2,95 (1H, doubleto de tripletos, J = 8,8 & 2,4 Hz);  
3,16 (1H, multipleteo);  
3,98 (1H, doubleto, J = 16,6 Hz);  
4,69 (1H, doubleto, J = 16,6 Hz);  
5,52 - 5,59 (1H, multipleteo);  
5,84 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 2,4 Hz);  
6,10 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,18 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,3 Hz);  
6,84 (1H, singleto);  
7,43 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,3 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
max  
1770.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>O<sub>7</sub>Cl:

C, 66,83%; H, 7,54%; Cl, 6,16% .

Encontrado: C, 66,83%; H, 7,60%; Cl, 6,01% .

### EXEMPLO 33

#### 14-miristoil-16-palmitoilradicicol

Seguindo-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 25, mas utilizando-se 539 mg de 14-miristoilradicicol, 509 mg de cloreto de palmitoilo, 15 ml de cloreto de metileno anidro, 0,47 ml de piridina e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 742 mg do composto em título.

4

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

- 0,88 (6H, tripleto, J = 6,6 Hz);
- 1,2 - 1,5 (44H, multipleteo);
- 1,54 (3H, doubleto, J = 6,8 Hz);
- 1,5 - 1,6 (1H, multipleteo);
- 1,6 - 1,8 (4H, multipleteo);
- 2,3 - 2,45 (1H, multipleteo);
- 2,50 (2H, tripleto, J = 7,3 Hz);
- 2,59 (2H, tripleto, J = 7,6 Hz);
- 2,98- 3,04 (1H, multipleteo);
- 3,51 - 3,52 (1H, multipleteo);
- 3,92 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 4,03 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 5,38 - 5,43 (1H, multipleteo);
- 5,79 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);
- 6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,3 Hz);
- 7,02 (1H, singleto);
- 7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,3 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
max  
1770, 1740.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>48</sub>H<sub>72</sub>O<sub>8</sub>Cl:

C, 70,87%; H, 9,04%; Cl, 4,36% .

Encontrado: C, 70,21%; H, 9,32%; Cl, 3,95% .

K

EXEMPLO 34

14,16-dilinoleoilradicicol

Seguindo-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1, mas utilizando-se 814 mg de radicicol, 800 mg de cloreto de linoleoil, 22 ml de cloreto de metileno anidro, 1,09 ml de piridina e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 771 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)

$\delta$  ppm:

- 0,89 (6H, tripleto,  $J = 6,8$  Hz);
- 1,2 - 1,4 (28H, multiplete);
- 1,54 (3H, doubleto,  $J = 7,8$  Hz);
- 1,49 - 1,61 (1H, multiplete);
- 1,63 - 1,80 (4H, multiplete);
- 2,0 - 2,1 (8H, multiplete);
- 2,36 - 2,44 (1H, multiplete);
- 2,50 (2H, tripleto,  $J = 7,8$  Hz);
- 2,59 (2H, tripleto,  $J = 7,6$  Hz);
- 2,78 (4H, doubleto de doubletos,  $J = 5,9$  &  $5,4$  Hz);
- 2,98 - 3,03 (1H, multiplete);
- 3,52 (1H, multiplete);
- 3,92 (1H, doubleto,  $J = 16,3$  Hz);
- 4,03 (1H, doubleto,  $J = 16,3$  Hz);
- 5,25 - 5,45 (9H, multiplete);
- 5,79 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 10,3$  &  $3,7$  Hz);
- 6,06 (1H, doubleto,  $J = 16,1$  Hz);
- 6,15 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 10,7$  &  $10,3$  Hz);
- 7,02 (1H, singleto);

7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,3 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
max  
1770, 1740.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>8</sub>Cl:

C, 72,99%; H, 8,62%; Cl, 3,99% .

Encontrado: C, 72,89%; H, 8,79%; Cl, 3,94% .

### EXEMPLO 35

#### 14-linoleoilradicicol

A mistura reaccional obtida no tratamento do produto final empregado no Exemplo 34, foi fraccionada e purificada por cromatografia através de coluna de gel de sílica, utilizando-se uma mistura em volume a 2:1 de hexano e acetato de etilo como eluente, para se obterem 622 mg do composto em título, apresentando um valor de R<sub>f</sub> de 0,72. Dissolvente de desenvolvimento, mistura em volume a 1:1 de hexano e acetato de etilo.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

0,89 (3H, tripleto, J = 6,3 Hz);

1,2 - 1,5 (14H, multipeto);

1,55 (3H, doubleto, J = 6,8 Hz);

1,5 - 1,8 (3H, multipeto);

1,8 - 2,3 (4H, multipeto);

2,38 (1H, doubleto de tripletos, J = 15,1 & 3,4 Hz);

2,60 (3H, tripleto, J = 7,2 Hz);  
2,78 (1H, tripleto, J = 5,9 Hz);  
2,9 - 3,0 (1H, multipleteo);  
3,17 (1H, broad singleto);  
3,98 (1H, doubleto, J = 16,9 Hz);  
4,38 (1H, doubleto, J = 16,9 Hz);  
5,25 - 5,45 (2H, multipleteo);  
5,5 - 5,7 (3H, multipleteo);  
5,86 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,2 & 5,8 Hz);  
6,11 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,18 (1H, tripleto, J = 9,3 Hz);  
6,84 (1H, singleto);  
7,43 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 9,3 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :  
max  
1770, 1730.

#### EXEMPLO 36

##### 14,16-diretinoilradicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando-se 227 mg de radicicol, 665 mg de ácido de trans-vitamina A (ácido trans-retinóico), 10 ml de tetra-hidrofurano anidro, 470 mg de diciclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 338 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

$\delta$  ppm:

1,03 (6H, singleto);



1,04 (6H, singleto);  
1,4 - 1,7 (9H, multipleteo);  
1,50 (3H, doubleto, J = 6,8 Hz);  
1,72 (6H, singleto);  
2,02 (3H, singleto);  
2,03 (3H, singleto);  
1,95 - 2,1 (4H, multipleteo);  
2,25 - 2,4 (1H, multipleteo);  
2,38 (3H, singleto);  
2,39 (3H, singleto);  
2,95 - 3,0 (1H, multipleteo);  
3,63 (1H, multipleteo);  
3,92 (1H, doubleto, J = 15,6 Hz);  
4,15 (1H, doubleto, J = 15,6 Hz);  
5,2 - 5,3 (1H, multipleteo);  
5,74 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,2 & 4,9Hz);  
6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,3 Hz);  
5,92 (1H, singleto);  
5,99 (1H, singleto);  
6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,1 - 6,25 (3H, multipleteo);  
6,25 - 6,4 (4H, multipleteo);  
7,10 (1H, singleto);  
7,05 - 7,18 (2H, multipleteo);  
7,46 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,3 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  <sup>-1</sup> cm :  
max  
1740.

Análise elementar:

Calculado para  $C_{42}H_{48}O_8Cl$ :

C, 70,73%; H, 6,36%; Cl, 4,97% .

Encontrado: C, 70,38%; H, 6,46%; Cl, 4,66% .

### EXEMPLO 37

#### 14-(10-undecenoil)-16-palmitoilradicicol

Seguindo-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1, mas utilizando-se 400 mg de 14-(10-undecenoil)-radicicol, preparado de acordo com o método descrito no Exemplo 27, 329 mg de cloreto de palmitoílo, 15 ml de cloreto de metileno anidro, 0,19 ml de piridina e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 477 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear ( $CDCl_3$ , 270 MHz)

$\delta$  ppm:

0,88 (3H, tripleto,  $J = 6,8$  Hz);

1,2 - 1,8 (39H, multiplete);

1,53 (3H, doubleto,  $J = 6,3$  Hz);

2,00 - 2,10 (2H, multiplete);

2,36 - 2,45 (1H, multiplete);

2,49 (2H, tripleto,  $J = 6,3$  Hz);

2,58 (2H, tripleto,  $J = 7,3$  Hz);

2,97 - 3,05 (1H, multiplete);

3,52 (1H, multiplete);

3,91 & 4,03 (2H, AB-quarteto,  $J = 16,1$  Hz);

4,90 - 5,03 (2H, multiplete);

5,35 - 5,47 (1H, multipleteo);  
5,75 - 5,90 (2H, multipleteo);  
6,06 (1H, doubleto, J = 16,6 Hz);  
6,14 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,2 & 10,2 Hz);  
7,01 (1H, singleto);  
7,18 - 7,21 (1H, multipleteo);  
7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,2 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  <sup>-1</sup> cm :  
max  
1766, 1735.

Espectro de massa (m/e): 768 (M<sup>+</sup>), 602, 364.

#### EXEMPLO 38

##### 14,16-bis(3-metiltiopropionil)-radicicol

Seguindo-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1, mas utilizando-se 1,56 g de radicicol, 0,71 g de cloreto de 3-metiltiopropionilo, 40 ml de cloreto de metileno anidro, 2,15 ml de piridina e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 447 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

$\delta$  ppm:

1,54 (3H, tripleto, J = 6,4 Hz);  
2,16 (3H, singleto);  
2,17 (3H, singleto);  
2,41 (1H, doubleto de tripletos, J = 14,7 & 3,4 Hz);  
2,83 (4H, singleto);



2,83 - 2,95 (4H, multipleteo);  
3,01 (1H, doubleto de tripletos, J = 11,3 & 2,9 Hz);  
3,51 (1H, multipleteo);  
3,93 (1H, doubleto, J = 16,4 Hz);  
4,03 (1H, doubleto, J = 16,4 Hz);  
5,42 - 5,47 (1H, multipleteo);  
5,80 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,4 Hz);  
6,07 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,3 Hz);  
7,10 (1H, singleto);  
7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,3 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  <sup>-1</sup> cm :  
max  
1775, 1740.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>Cl:

C, 54,87%; H, 5,14%; Cl, 6,23%, S: 11,27% .

Encontrado: C, 55,26%; H, 5,37%; Cl, 6,14%, S: 11,01% .

#### EXEMPLO 39

##### 14,16-dipalmitoleoilradicicol

Seguindo-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando-se 365 mg de radicicol, 636 mg de ácido palmitoleico, 20 ml de cloreto de metileno anidro, 716 mg de diciclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 654 mg do composto em título.



Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

- 0,88 (6H, tripleto, J = 6,6 Hz);
- 1,2 - 1,4 (32H, multipleteo);
- 1,53 (3H, doubleto, J = 6,8 Hz);
- 1,5 - 1,6 (1H, multipleteo);
- 1,6 - 1,8 (4H, multipleteo);
- 1,9 - 2,1 (8H, multipleteo);
- 2,35 - 2,45 (1H, multipleteo);
- 2,50 (2H, tripleto, J = 7,3 Hz);
- 2,59 (2H, tripleto, J = 7,6 Hz);
- 2,98 - 3,04 (1H, multipleteo);
- 3,52 (1H, multipleteo);
- 3,92 (1H, doubleto, J = 16,4 Hz);
- 4,03 (1H, doubleto, J = 16,4 Hz);
- 5,3 - 5,5 (5H, multipleteo);
- 5,79 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);
- 6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,3 Hz);
- 7,02 (1H, singleto);
- 7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,3 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  <sup>-1</sup> cm :  
max  
1770, 1740.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>73</sub>O<sub>3</sub>Cl:

C, 71,70%; H, 8,79%; Cl, 4,23% .

Encontrado: C, 72,09%; H, 8,89%; Cl, 3,56% .

D

EXEMPLO 40

14,16-diisopalmitoilradicicol

Seguindo-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando-se 500 mg de radicicol, 878 mg de ácido isopalmitico, 20 ml de tetra-hidrofurano anidro, 848 mg de dicitclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 1,12 g do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)

$\delta$  ppm:

- 0,85 - 0,9 (12H, multipletto);
- 1,2 - 1,5 (40H, multipletto);
- 1,55 (3H, doubleto,  $J = 6,4$  Hz);
- 1,4 - 1,9 (9H, multipletto);
- 2,40 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 14,6$  &  $2,6$  Hz);
- 2,45 - 2,65 (2H, multipletto);
- 3,01 (1H, doubleto de tripletos,  $J = 8,8$  &  $2,6$  Hz);
- 3,53 (1H, multipletto);
- 3,89 (1H, doubleto,  $J = 16,4$  Hz);
- 3,96 (1H, doubleto,  $J = 16,4$  Hz);
- 5,4 - 5,5 (1H, multipletto);
- 5,84 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 10,7$  &  $3,4$  Hz);
- 6,07 (1H, doubleto,  $J = 16,1$  Hz);
- 6,15 (1H, tripleto,  $J = 10,7$  Hz);
- 6,92 (1H, singleto);
- 7,62 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 16,1$  &  $10,7$  Hz).

-1

Espectro de Absorção no Infravermelho ( $\text{CDCl}_3$ )  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :  
max  
1770, 1740.

Análise elementar:

Calculado para  $\text{C}_{50}\text{H}_{77}\text{O}_8\text{Cl}$ :

C, 71,36%; H, 9,22%; Cl, 4,21% .

Encontrado: C, 71,31%; H, 9,32%; Cl, 3,96% .

#### EXEMPLO 41

##### 16-palmitoilradicicol

Seguindo-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando-se 364 mg de radicicol, 384 mg de ácido isopalmitico, 15 ml de tetra-hidrofurano anidro, 309 mg de dicitclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 62 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)

$\delta$  ppm:

0,88 (3H, tripleto,  $J = 6,3$  Hz);

1,51 (3H, doubleto,  $J = 6,3$  Hz);

1,20 - 1,76 (27H, multiplete);

2,34 - 2,43 (1H, multiplete);

2,50 (2H, tripleto,  $J = 7,8$  Hz);

2,96 - 3,04 (1H, multiplete);

3,56 (1H, multiplete);

3,96 & 4,06 (2H, AB-quarteto,  $J = 16,6$  Hz);

5,34 - 5,45 (1H, multiplete);

4

5,78 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);  
6,04 (1H, singleto);  
6,06 (1H, doubleto, J = 16,6 Hz);  
6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,2 Hz);  
6,77 (1H, singleto);  
7,56 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,2 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  <sup>-1</sup> cm :  
max  
1765, 1730.

Espectro de massa (m/e): 602 (M<sup>+</sup>).

Análise elementar:

Calculado para C<sub>34</sub>H<sub>47</sub>O<sub>7</sub>Cl:

C, 67,70%; H, 7,85%; Cl, 5,88% .

Encontrado: C, 67,10%; H, 7,62%; Cl, 5,72% .

#### EXEMPLO 42

#### 14,16-di(2-octinoil)-radicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando-se 730 mg de radicicol, 701 mg de ácido 2-octinóico, 15 ml de tetra-hidrofurano anidro, 1,03 g de diciclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 611 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

$\delta$  ppm:

0,91 (3H, tripleto, J = 6,8 Hz);

0,92 (3H, tripleto, J = 7,3 Hz);

1,2 - 1,6 (8H, multipleteo);  
 1,56 (3H, doubleto, J = 6,8 Hz);  
 1,5 - 1,7 (4H, multipleteo);  
 1,7 - 1,8 (1H, multipleteo);  
 2,35 - 2,47 (5H, multipleteo);  
 3,0 - 3,1 (1H, multipleteo);  
 3,5 - 3,55 (1H, multipleteo);  
 3,93 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
 4,26 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
 5,2 - 5,35 (1H, multipleteo);  
 5,69 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 5,1 Hz);  
 6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
 6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 9,8 Hz);  
 7,11 (1H, singleto);  
 7,34 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 9,8 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
 max  
 2250, 1745.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>O<sub>8</sub>Cl:

C, 67,04%; H, 6,12%; Cl, 5,82% .

Encontrado: C, 66,76%; H, 6,21%; Cl, 5,76% .

#### EXEMPLO 43

14,16-bis(12-aliloxicarbonilaminododecanoil)-  
radicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12,  
 mas utilizando-se 547 mg de radicicol, 3,75 g de ácido 12-



aliloxicarbonilaminododecanóico, 15 ml de 1-metil-2-pirrolidinona anidra, 1,6 g de dicitclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 418 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

- 1,2 - 1,61 (32H, multipleteo);
- 1,54 (3H, doubleto, J = 6,8 Hz);
- 1,6 - 1,8 (4H, multipleteo);
- 2,31 (1H, doubleto de tripletos, J = 14,7 & 3,4 Hz);
- 2,50 (2H, tripleto, J = 7,3 Hz);
- 2,58 (2H, tripleto, J = 7,6 Hz);
- 3,01 (1H, doubleto de tripletos, J = 8,3 & 4,3 Hz);
- 3,1 - 3,2 (4H, multipleteo);
- 3,52 (1H, multipleteo);
- 3,92 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 4,03 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 4,56 (4H, doubleto, J = 5,4 Hz);
- 4,72 (2H, broad singleteo);
- 5,20 (2H, doubleto de doubletos, J = 10,3 & 1,2 Hz);
- 5,30 (2H, doubleto de doubletos, J = 17,1 & 1,2 Hz);
- 5,38 - 5,43 (1H, multipleteo);
- 5,79 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);
- 5,85 - 5,99 (2H, multipleteo);
- 6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,3 Hz);
- 7,02 (1H, singleteo);
- 7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,3 Hz).

-1

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v cm<sup>-1</sup> :  
max  
1770, 1720.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>50</sub>H<sub>70</sub>O<sub>12</sub>N<sub>2</sub>Cl:

C, 67,74%; H, 7,72%; N, 3,02%; Cl, 3,82% .

Encontrado: C, 64,75%; H, 7,72%; N, 3,28%; Cl, 3,62% .

#### EXEMPLO 44

##### 14,16-dipentadecanoilradicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando-se 500 mg de radicol, 830 mg de ácido pentadecanóico, 15 ml de tetra-hidrofurano anidro, 707 mg de diciclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 782 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

- 0,88 (6H, tripleto, J = 6,6 Hz);
- 1,2 -1,5 (44H, multipleteo);
- 1,54 (3H, doubleto, J = 6,4 Hz);
- 1,5 - 1,6 (1H, multipleteo);
- 1,6 - 1,8 (4H, multipleteo);
- 2,40 (1H, tripleto, J = 13,7 & 3,1 Hz);
- 2,49 (2H, tripleto, J = 7,3 Hz);
- 2,59 (2H, tripleto, J = 7,6 Hz);
- 2,99 - 3,04 (1H, multipleteo);



3,52 (1H, multipleteo);  
3,92 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
4,03 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
5,38 - 5,43 (1H, multipleteo);  
5,79 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);  
6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,3 Hz);  
7,02 (1H, singleto);  
7,53 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,3 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  <sup>-1</sup> cm :  
max  
1170, 1735.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>48</sub>H<sub>73</sub>O<sub>2</sub>Cl:

C, 70,87%; H, 9,04%; Cl, 4,36% .

Encontrado: C, 71,11%; H, 9,16%; Cl, 3,97% .

#### EXEMPLO 45

##### 14,16-di-heptadecanoilradicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1, mas utilizando-se 730 mg de radicicol, 693 mg de cloreto de heptadecanoílo, 25 ml de cloreto de metileno anidro, 1 ml de piridina e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 539 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

$\delta$  ppm:

0,88 (6H, tripleto, J = 6,6 Hz);

U.

- 1,2 - 1,5 (52H, multipleteo);
- 1,54 (3H, doubleto, J = 7,8 Hz);
- 1,5 - 1,6 (1H, multipleteo);
- 1,6 - 1,8 (4H, multipleteo);
- 2,40 (1H, doubleto de tripletos, J = 14,7 & 3,4 Hz);
- 2,49 (2H, tripleto, J = 7,3 Hz);
- 2,59 (2H, tripleto, J = 7,6 Hz);
- 2,98 - 3,04 (1H, multipleteo);
- 3,52 (1H, multipleteo);
- 3,92 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 4,03 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 5,38 - 5,43 (1H, multipleteo);
- 5,79 (1H, multipleteo);
- 5,79 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);
- 6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,3 Hz);
- 7,02 (1H, singleto);
- 7,53 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,3 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm :  
max  
1170, 1735.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>52</sub>H<sub>81</sub>O<sub>8</sub>Cl:

C, 71,82%; H, 8,39%; Cl, 4,08% .

Encontrado: C, 71,98%; H, 9,42%; Cl, 3,93% .

## EXEMPLO 46

### 14-heptadecanoilradicicol

A mistura reaccional obtida no tratamento do produto final aplicado no Exemplo 45, foi fraccionada e purificada por cromatografia através de gel de sílica, utilizando-se uma mistura em volume a 3:1 de hexano e acetato de etilo como eluente, para se obterem 640 mg do composto em título apresentando um valor de Rf de 0,5. Dissolvente de desenvolvimento, uma mistura de hexano e acetato de etilo a 2:1, em volume.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

- 0,88 (3H, tripleto, J = 6,6 Hz);
- 1,2 - 1,5 (26H, multipleteo);
- 1,55 (3H, doubleto, J = 6,8 Hz);
- 1,7 - 1,85 (2H, multipleteo);
- 1,85 - 2,0 (1H, multipleteo);
- 2,38 (1H, doubleto de tripletos, J = 16,1 & 2,4 Hz);
- 2,60 (2H, tripleto, J = 7,3 Hz);
- 2,92 - 2,97 (1H, multipleteo);
- 3,17 (1H, multipleteo);
- 3,98 (1H, doubleto, J = 16,6 Hz);
- 4,69 (1H, doubleto, J = 16,6 Hz);
- 5,52 - 5,60 (1H, multipleteo);
- 5,84 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 2,9 Hz);
- 6,11 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 6,18 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,3 Hz);

6,84 (1H, singleto);

7,43 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,3 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
max  
1170, 1735.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>35</sub>H<sub>49</sub>O<sub>7</sub>Cl:

C, 68,11%; H, 8,00%; Cl, 5,74% .

Encontrado: C, 68,55%; H, 8,39%; Cl, 5,27% .

#### EXEMPLO 47

14,16-bis-{16-[(2-trimetilsililetoxi)-metoxi]-hexadecanoil}}-  
radicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando-se 121 mg de radicicol, 470 mg de ácido 16-[(2-trimetilsililetoxi)-metoxi]-hexadecanóico, 7 ml de tetra-hidrofurano anidro, 240 mg de diciclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 481 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

0,88 - 0,95 (4H, multipleteo);

1,1 - 2,0 (52H, multipleteo);

1,51 (3H, doubleto, J = 6,8 Hz);

2,35- 2,60 (5H, multipleteo);

3,0 (1H, multipleteo);

3,46 - 3,65 (9H, multipleteo);

3,91 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
4,00 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
4,64 (4H, singleto);  
5,37 (1H, multipleto);  
5,76 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);  
6,04 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,12 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,3 Hz);  
6,99 (1H, singleto);  
7,50 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,3 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
max  
1770, 1735.

#### EXEMPLO 48

##### 14,16-dicinamoilradicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1, mas utilizando-se 912 mg de radicicol, 500 mg de cloreto de cinamoilo, 30 ml de cloreto de metileno anidro, 1,22 ml de piridina e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 442 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

1,51 (3H, doubleto, J = 6,4 Hz);  
1,5- 1,6 (1H, multipleto);  
2,33 (1H, doubleto de tripletos, J = 15,1 & 3,9 Hz);  
2,97- 3,05 (1H, multipleto);  
3,62 (1H, multipleto);  
3,96 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);

4,19 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
5,25 - 5,35 (1H, multipletto);  
5,77 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,2 & 4,4 Hz);  
6,09 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,17 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,7 & 10,7 Hz);  
6,58 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,62 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
7,21 (1H, singleto);  
7,45 - 7,5 (6H, multipletto);  
7,49 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,3 Hz).  
7,55 - 7,65 (4H, multipletto);  
7,87 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
7,92 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  <sup>-1</sup> cm :

1740.

#### EXEMPLO 49

##### 14-cinamoilradicicol

A mistura reaccional obtida no tratamento do produto final aplicado no Exemplo 48, foi fraccionada e em seguida purificada por cromatografia através de gel de sílica, utilizando-se uma mistura em volume a 2:1 de hexano e acetato de etilo como eluente, para se obterem 527 mg do composto em título apresentando um valor de R<sub>f</sub> de 0,6. (Dissolvente de desenvolvimento, uma mistura de hexano e acetato de etilo a 1:1, em volume).

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

- 1,56 (3H, doubleto, J = 6,8 Hz);
- 1,93 (1H, multipleteo);
- 2,39 (1H, doubleto de doubletos, J = 15,1 Hz);
- 2,96 (1H, doubleto de doubletos, J = 8,8 Hz);
- 3,20 (1H, multipleteo);
- 4,01 & 4,70 (2H, AB-quarteto, J = 16,8 Hz);
- 5,57 (1H, multipleteo);
- 5,85 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 2,9 Hz);
- 6,13 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 6,20 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 9,3 Hz);
- 6,62 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 6,97 (1H, singleto);
- 7,35 - 7,5 (4H, multipleteo);
- 7,5 - 7,65 (2H, multipleteo);
- 7,91 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz).

#### EXEMPLO 50

##### 14,16-bis-(6-fenil-hexanoil)-radicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando-se 500 mg de radicicol, 659 mg de ácido 6-fenil-hexanóico, 15 ml de tetra-hidrofurano anidro, 707 mg de diciclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 704 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

1,52 (3H, doubleto, J = 16,4 Hz);  
1,3 - 1,9 (13H, multipleteo);  
2,37 (1H, doubleto de doubletos, J = 14,6 Hz);  
2,45 - 2,7 (8H, multipleteo);  
3,00 (1H, doubleto de doubletos, J = 7,8 Hz);  
3,51 (1H, multipleteo);  
3,91 (2H, AB-quarteto, J = 16,1 Hz);  
5,38 (1H, multipleteo);  
5,79 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);  
6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,2 & 10,2 Hz);  
6,98 (1H, singleto);  
7,1 - 7,35 (10H, multipleteo).  
7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,2 Hz);

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
max  
1770, 1730.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>42</sub>H<sub>48</sub>O<sub>8</sub>Cl:

C, 70,73%; H, 6,36%; Cl, 4,97% .

Encontrado: C, 70,38%; H, 6,46%; Cl, 4,66% .

#### EXEMPLO 51

#### 14,16-di-(furanacrilóil)-radicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando-se 500 mg de radicicol, 568 mg de ácido 2-furanacrílico, 15 ml de tetra-hidrofurano anidro, 707 mg de dicitclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de



dimetilaminopiridina, obtiveram-se 746 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

- 1,51 (3H, doubleto, J = 6,3 Hz);
- 1,45 - 1,6 (1H, multipleteo);
- 2,34 (1H, doubleto de doubletos, J = 14,6 Hz);
- 2,99 (1H, multipleteo);
- 3,61 (1H, multipleteo);
- 3,94 & 4,16 (2H, AB-quarteto, J = 16,1 Hz);
- 5,30 (1H, multipleteo);
- 5,76 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,2 & 4,4 Hz);
- 6,08 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 6,14 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,7 & 3,4 Hz);
- 6,43 (1H, doubleto, J = 15,6 Hz);
- 6,48 (1H, doubleto, J = 15,6 Hz);
- 6,35 (2H, multipleteo);
- 7,18 (1H, singleteo);
- 7,47 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,3 Hz);
- 7,59 (1H, doubleto, J = 15,6 Hz);
- 7,64 (1H, doubleto, J = 15,6 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
max  
1740.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>O<sub>10</sub>Cl:

C, 63,53%; H, 4,17%; Cl, 5,86% .

Encontrado: C, 63,31%; H, 4,37%; Cl, 5,49% .

EXEMPLO 52

14,16-di-[3-(2-tienil)-acriloil]-radicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando-se 365 mg de radicicol, 462 mg de ácido 3-(2-tienil)-acrílico, 10 ml de tetra-hidrofurano anidro, 619 mg de diciclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 526 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

- 1,51 (3H, doubleto, J = 6,4 Hz);
- 1,55 (1H, multiplete);
- 2,34 (1H, doubleto de doubletos, J = 14,6 Hz);
- 3,01 (1H, doubleto de doubletos, J = 7,2 Hz);
- 3,62 (1H, multiplete);
- 3,96 & 4,17 (2H, AB-quarteto, J = 16,1 Hz);
- 5,30 (1H, multiplete);
- 5,77 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,8 & 4,4 Hz);
- 6,08 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 6,29 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,7 & 10,8 Hz);
- 6,35 (1H, doubleto, J = 15,6 Hz);
- 6,40 (1H, doubleto, J = 15,6 Hz);
- 7,1 (2H, multiplete);
- 7,18 (1H, singleto);
- 7,36 (1H, tripleto, J = 3,4 Hz);
- 7,48 (32H, multiplete);
- 7,96 (1H, doubleto, J = 15,6 Hz);
- 8,01 (1H, doubleto, J = 15,6 Hz);

-1

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :  
max  
1740.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>Cl:

C, 60,33%; H, 3,96%; Cl, 5,56%, S 10,87% .

Encontrado: C, 60,32%; H, 4,26%; Cl, 5,17%, S 9,74% .

### EXEMPLO 53

#### 14,16-bis(12-tritiltioaminododecanoil)-radicolol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando-se 500 mg de radicolol, 2,013 g de ácido (12-tritiltioaminododecanóico, 60 ml de tetra-hidrofurano anidro, 848 mg de diciclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 965 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

$\delta$  ppm:

- 1,0 - 1,8 (37H, multiplete);
- 1,53 (3H, doubleto, J = 16,3 Hz);
- 2,40 (1H, doubleto de doubletos, J = 14,7 Hz);
- 2,45 - 2,62 (8H, multiplete);
- 3,00 (1H, doubleto de doubletos, J = 7,8 Hz);
- 3,51 (1H, multiplete);
- 3,91 & 4,03 (2H, AB-quarteto, J = 16,4 Hz);
- 5,40 (1H, multiplete);
- 5,78 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,4 Hz);

6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,14 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,2 & 10,2 Hz);  
7,01 (1H, singleto);  
7,2 - 7,4 (30H, multipleteo);  
7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,8 Hz);

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  <sup>-1</sup> cm :  
max  
1770, 1735.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>80</sub>H<sub>71</sub>O<sub>8</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Cl:

C, 73,45%; H, 7,01%; N, 2,14%; Cl, 2,71%;  
S, 4,90% .

Encontrado: C, 73,40%; H, 7,17%; N, 2,12%; Cl, 3,06%,  
S 5,01% .

#### EXEMPLO 54

##### 14,16-dilinolenoilradicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1, mas utilizando-se 280 mg de radicicol, 600 mg de cloreto de linolenóilo, 11 ml de cloreto de metileno anidro, 0,37 ml de piridina e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 552 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

$\delta$  ppm:

0,84 (3H, tripleteo, J = 5,4 Hz);  
0,85 (3H, tripleteo, J = 6,4 Hz);  
1,1 - 1,8 (24H, multipleteo);  
1,47 (3H, doubleto, J = 6,3 Hz);



- 1,5 - 1,8 (1H, multipleteo);
- 1,9 - 2,2 (8H, multipleteo);
- 2,4 - 2,5 (1H, multipleteo);
- 2,5 - 2,7 (5H, multipleteo);
- 2,7 - 2,8 (6H, multipleteo);
- 3,05 - 3,15 (1H, multipleteo);
- 3,40 (1H, multipleteo);
- 3,84 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 4,00 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 5,2 - 5,5 (13H, multipleteo);
- 5,78 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,8 & 3,9 Hz);
- 6,08 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 6,25 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,8 & 10,2 Hz);
- 7,38 (1H, singleto);
- 7,38 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,2 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
max  
1770, 1735.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>34</sub>H<sub>73</sub>O<sub>2</sub>Cl:

C, 73,24%; H, 8,31%; Cl, 4,00% .

Encontrado: C, 73,35%; H, 8,60%; Cl, 3,91% .

#### EXEMPLO 55

#### 14,16-bistridecanoilradicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando-se 400 mg de radicicol, 588 mg de ácido tridecanóico, 6 ml de tetra-hidrofurano anidro, 566 mg de

5

diciclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 688 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)

$\delta$  ppm:

0,88 (6H, tripleto,  $J = 6,5$  Hz);  
1,1 - 1,5 (36H, multipleteo);  
1,54 (3H, doubleto,  $J = 6,3$  Hz);  
1,6 - 1,8 (5H, multipleteo);  
2,35 - 2,45 (1H, multipleteo);  
2,50 (2H, tripleto,  $J = 7,5$ );  
2,59 (2H, tripleto,  $J = 7,5$ );  
3,02 (1H, multipleteo);  
3,51 (1H, multipleteo);  
3,86 & 3,97 (2H, AB-quarteto,  $J = 13,6$  Hz);  
5,40 (1H, multipleteo);  
3,79 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 10,7$  &  $3,9$  Hz);  
6,06 (1H, doubleto,  $J = 16,1$  Hz);  
6,15 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 11,3$  &  $10,3$  Hz);  
7,01 (1H, singleto);  
7,52 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 16,1$  &  $10,2$  Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho ( $\text{CDCl}_3$ )  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  :  
max  
1770, 1735.

Análise elementar:

Calculado para  $\text{C}_{44}\text{H}_{48}\text{O}_8\text{Cl}$ :

C, 69,77%; H, 8,65%; Cl, 4,68% .

Encontrado: C, 69,54%; H, 8,69%; Cl, 4,66% .



EXEMPLO 56

14,16-dilauroilradicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1, mas utilizando-se 730 mg de radicicol, 656 mg de cloreto de lauroilo, 14 ml de cloreto de metileno anidro, 0,97 ml de piridina e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 644 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

- 0,88 (6H, tripleto, J = 6,6 Hz);
- 1,2 - 1,5 (32H, multipleteo);
- 1,54 (3H, doubleto, J = 6,3 Hz);
- 1,48 - 1,5 (1H, multipleteo);
- 1,5 - 1,8 (4H, multipleteo);
- 2,40 (1H, doubleto de doubletos dobrado, J = 4,9Hz);
- 2,49 (2H, tripleto, J = 6,6);
- 2,59 (2H, tripleto, J = 7,6);
- 3,01 (1H, multipleteo);
- 3,51 (1H, multipleteo);
- 3,92 & 4,03 (2H, AB-quarteto, J = 16,6 Hz);
- 5,40 (1H, multipleteo);
- 3,79 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);
- 6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,3 & 10,3 Hz);
- 7,02 (1H, singleto);
- 7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,2 Hz).

-1

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v cm<sup>-1</sup> :  
max  
1770, 1735.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>42</sub>H<sub>61</sub>O<sub>2</sub>Cl:

C, 69,16%; H, 8,43%; Cl, 4,86% .

Encontrado: C, 69,11%; H, 8,65%; Cl, 4,89% .

#### EXEMPLO 57

##### 14,16-bis(16-acetiltio-hexadecanoil)-radicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando-se 120 mg de radicicol, 206 mg de ácido 16-acetiltio-hexadecanóico, 5 ml de tetra-hidrofurano anidro, 330 mg de diciclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 235 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

- 1,2 - 1,8 (52H, multipletto);
- 1,53 (3H, doubleto, J = 6,3 Hz);
- 2,31 (6H, singleto);
- 2,34 - 2,45 (1H, multipletto);
- 2,50 (2H, tripleto, J = 7,3);
- 2,58 (2H, tripleto, J = 7,3);
- 2,86 (2H x 2, tripleto, J = 7,31 Hz);
- 2,97 - 3,05 (1H, multipletto);
- 3,53 (1H, multipletto);
- 3,91 & 4,03 (2H, AB-quarteto, J = 16,1 Hz);



5,37 - 5,45 (1H, multipleteo);  
3,79 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);  
6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,3 & 10,3 Hz);  
7,01 (1H, singleto);  
7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,7 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  <sup>-1</sup> cm :  
max  
1770.

#### EXEMPLO 58

##### 14,16-di(11-cianoundecanoil)-radicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1, mas utilizando-se 365 mg de radicicol, cloreto de cianoundecanoilo, preparado a partir de 1,055 g de ácido 11-cianoundecanóico, 7 ml de cloreto de metileno anidro, 1,21 ml de piridina e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 707 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

$\delta$  ppm:

1,25 - 1,5 (24H, multipleteo);  
1,54 (3H, doubleto, J = 6,3 Hz);  
1,55 - 1,85 (9H, multipleteo);  
2,34 (4H, tripleto, J = 7,0 Hz);  
2,41 (1H, doubleto de doubletos dobrado, J = 14,7 Hz);  
2,50 (2H, doubleto de doubletos, J = 8,3 & 7,3 Hz);  
2,59 (2H, tripleto, J = 7,8);

3,01 (1H, multipleteo);  
3,51 (1H, multipleteo);  
3,92 & 4,03 (2H, AB-quarteto, J = 16,1 Hz);  
5,40 (1H, multipleteo);  
3,79 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);  
6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,3 & 10,2 Hz);  
7,02 (1H, singleto);  
7,53 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,2 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  <sup>-1</sup> cm :  
max  
2250, 1770, 1735.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>42</sub>H<sub>52</sub>O<sub>8</sub>N<sub>2</sub>Cl:

C, 67,14%; H, 7,38%; N, 3,73%; Cl, 4,72% .

Encontrado: C, 67,13%; H, 7,53%; N, 3,84%; Cl, 4,37% .

#### EXEMPLO 59

14,16-di[11-(9-fluorenil)-metoxycarbonilaminododecanoil]-  
radicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando-se 67 mg de radicicol, 280 mg de ácido 11-(9-fluorenil)-metoxycarbonilaminododecanóico, 10 ml de tetra-hidrofurano anidro, 132 mg de díciclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 294 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

1,2 - 1,45 (28H, multipleteo);  
1,53 (3H, doubleto, J = 6,3 Hz);  
1,45 - 1,8 (9H, multipleteo);  
2,40 (1H, doubleto de doubletos dobrado, J = 14,6 Hz);  
2,49 (2H, doubleto de doubletos, J = 8,3 & 7,3 Hz);  
2,58 (1H, tripleto, J = 7,5);  
3,00 (1H, multipleteo);  
3,19 (4H, multipleteo);  
3,52 (1H, multipleteo);  
3,92 & 4,03 (2H, AB-quarteto, J = 16,6 Hz);  
4,22 (2H, tripleto, J = 6,8);  
4,40 (4H, doubleto, J = 6,8 Hz);  
4,76 (2H, broad singleto);  
5,40 (1H, multipleteo);  
3,78 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,4 Hz);  
6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,14 (1H, tripleto, J = 10,7 Hz);  
7,02 (1H, singleto);  
7,25 - 7,45 (8H, multipleteo);  
7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,2 Hz);  
7,76 (4H, doubleto, J = 7,3 Hz).

Análise elementar:

Calculado para  $C_{72}H_{83}O_{12}N_2Cl$ :

C, 71,83%; H, 6,95%; N, 2,33%; Cl, 2,94% .

Encontrado: C, 71,72%; H, 7,10%; N, 2,51%; Cl, 2,79% .

D.

EXEMPLO 60

14,16-di[11-(metoxycarbonilundecanoil)]-radicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1, mas utilizando-se 300 mg de radicicol, cloreto de 11-metoxycarbonilundecanoilo, preparado a partir de 1 g de ácido 11-metoxycarboniloundecanoico, 6 ml de cloreto de metileno anidro, 0,4 ml de piridina e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 570 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

- 1,2 - 1,45 (24H, multiplete);
- 1,54 (3H, doubleto, J = 6,8 Hz);
- 1,5 - 1,8 (9H, multiplete);
- 2,31 (4H, tripleto, J = 7,5 Hz);
- 2,40 (1H, doubleto de doubletos dobrado, J = 15,1 Hz);
- 2,50 (2H, tripleto, J = 7,0);
- 3,0 (1H, multiplete);
- 3,52 (1H, multiplete);
- 3,67 (6H, singleto);
- 3,92 & 4,03 (2H, AB-quarteto, J = 16,1 Hz);
- 5,4 (1H, multiplete);
- 5,79 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,2 & 3,9 Hz);
- 6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 6,15 (1H, tripleto, J = 10,3 Hz);
- 7,02 (1H, singleto);
- 7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,3 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
max  
1772, 1740, 1735.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>44</sub>H<sub>61</sub>O<sub>12</sub>Cl:

C, 64,65%; H, 7,52%; Cl, 4,34% .

Encontrado: C, 64,60%; H, 7,49%; Cl, 4,25% .

### EXEMPLO 61

#### 14,16-dicaproilradicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1, mas utilizando-se 365 mg de radicol, 460 mg de cloreto de caproilo, 7 ml de cloreto de metileno anidro, 0,49 ml de piridina e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 575 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

- 0,89 (6H, tripleto, J = 6,3 Hz);
- 1,2 - 1,5 (24H, multipleteo);
- 1,45 - 1,6 (24H, multipleteo);
- 1,54 (3H, doubleto, J = 6,6 Hz);
- 1,6 - 1,8 (4H, multipleteo);
- 2,41 (4H, dm, J = 14,5 Hz);
- 2,50 (2H, tripleto, J = 7,3);
- 2,59 (2H, tripleto, J = 7,3);
- 3,01 (1H, multipleteo);
- 3,52 (1H, multipleteo);
- 3,92 (1H, doubleto, J = 16,5 Hz);

4,03 (1H, doubleto, J = 16,5 Hz);  
5,42 (1H, multipleteo);  
5,79 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,6 & 3,9 Hz);  
6,11 (1H, doubleto, J = 15,9 Hz);  
6,17 (1H, tripleto, J = 5,9 Hz);  
7,02 (1H, singleto);  
7,53 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,5 & 10,6 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  <sup>-1</sup> cm :  
max  
1770, 1730.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Cl:

C, 67,79%; H, 7,93%; Cl, 5,27% .

Encontrado: C, 67,76%; H, 7,80%; Cl, 5,02% .

#### EXEMPLO 62

##### 14,16-diundecanoilradicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1, mas utilizando-se 365 mg de radicicol, 450 mg de cloreto de undecanoílo, 7 ml de cloreto de metileno anidro, 0,49 ml de piridina e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 586 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

$\delta$  ppm:

0,89 (6H, tripleto, J = 6,4 Hz);  
1,2 - 1,5 (28H, multipleteo);  
1,45 - 1,6 (1H, multipleteo);

1,54 (3H, doubleto, J = 6,6 Hz);  
 1,6 - 1,8 (4H, multipletto);  
 2,40 (1H, dm, J = 15,2 Hz);  
 2,50 (2H, triplete, J = 7,9);  
 2,59 (2H, triplete, J = 7,3);  
 3,0 (1H, multipletto);  
 3,5 (1H, multipletto);  
 3,92 (1H, doubleto, J = 16,2 Hz);  
 4,03 (1H, doubleto, J = 16,2 Hz);  
 5,42 (1H, multipletto);  
 5,79 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);  
 6,06 (1H, doubleto, J = 16,5 Hz);  
 6,15 (1H, triplete, J = 10,7 Hz);  
 7,02 (1H, singleto);  
 7,53 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,5 & 10,5 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
 max  
 1770, 1730.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>40</sub>H<sub>57</sub>O<sub>2</sub>Cl:

C, 68,50%; H, 8,19%; Cl, 5,06% .

Encontrado: C, 68,56%; H, 8,04%; Cl, 4,86% .

### EXEMPLO 63

#### 14,16-dieicosanoilradicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1,  
 mas utilizando-se 300 mg de radicicol, cloreto de eicosanoílo,

N.

preparado a partir de 1,2 g de ácido eicosanóico, 5 ml de cloreto de metileno anidro, 0,4 ml de piridina e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 646 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)

$\delta$  ppm:

0,88 (6H, tripleto,  $J = 6,3$  Hz);  
1,2 - 1,5 (44H, multipleteo);  
1,45 - 1,6 (1H, multipleteo);  
1,54 (3H, doubleto,  $J = 7,3$  Hz);  
1,6 - 1,8 (4H, multipleteo);  
2,40 (1H, dm,  $J = 14,5$  Hz);  
2,50 (2H, tripleto,  $J = 7,3$ );  
2,59 (2H, tripleto,  $J = 7,3$ );  
3,02 (1H, multipleteo);  
3,52 (1H, multipleteo);  
3,92 (1H, doubleto,  $J = 16,1$  Hz);  
4,03 (1H, doubleto,  $J = 16,1$  Hz);  
5,40 (1H, multipleteo);  
5,79 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 10,5$  &  $3,3$  Hz);  
6,07 (1H, doubleto,  $J = 16,5$  Hz);  
6,15 (1H, tripleto,  $J = 10,5$  Hz);  
7,02 (1H, singleto);  
7,53 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 16,5$  &  $10,5$  Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho ( $\text{CDCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  :  
1770, 1740.

Análise elementar:



Calculado para  $C_{58}H_{93}O_2Cl$ :

C, 73,04%; H, 9,83%; Cl, 3,72% .

Encontrado: C, 72,99%; H, 9,93%; Cl, 3,77% .

#### EXEMPLO 64

##### 14,16-di(hidroxi-hexadecanoil)-radicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando-se 365 mg de radicicol, 681 mg de ácido 16-hidroxi-hexadecanóico, 20 ml de tetra-hidrofurano anidro, 516 mg de díciclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 661 mg do composto em título sob a forma de cristais que fundiram a 85°-86°C.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear ( $CDCl_3 + D_2O$ , 270 MHz)  $\delta$  ppm:

- 1,2 - 1,5 (48H, multipleteo);
- 1,54 (3H, doubleto,  $J = 6,3$  Hz);
- 1,5 - 1,65 (4H, multipleteo);
- 1,65 - 1,8 (4H, multipleteo);
- 2,41 (1H, doubleto de doubletos dobrado,  $J = 14,7$  Hz);
- 2,50 (2H, doubleto de doubletos,  $J = 7,8$  &  $6,8$  Hz);
- 2,59 (2H, tripleto,  $J = 6,8$ );
- 3,02 (1H, multipleteo);
- 3,51 (1H, multipleteo);
- 3,63 (4H, tripleto,  $J = 6,3$  Hz);
- 3,92 (1H, doubleto,  $J = 16,1$  Hz);
- 5,40 (1H, multipleteo);
- 5,79 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 10,7$  &  $3,9$  Hz);
- 6,06 (1H, doubleto,  $J = 16,1$  Hz);

6,15 (1H, tripleto, J = 10,3 Hz);

7,02 (1H, singleto);

7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,3 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
max  
1770, 1738.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>77</sub>O<sub>10</sub>Cl:

C, 68,74%; H, 8,88%; Cl, 4,06% .

Encontrado: C, 68,62%; H, 8,92%; Cl, 4,32% .

#### EXEMPLO 65

##### 14,16-di(12-hidroxiodecanoil)-radicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando-se 365 mg de radicol, 1,8 g de ácido 12-hidroxiodecanóico, 20 ml de tetra-hidrofurano anidro, 1 g de diciclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 485 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

1,2 - 1,5 (32H, multipeto);

1,54 (3H, doubleto, J = 6,3 Hz);

1,5 - 1,65 (1H, multipeto);

1,65 - 1,8 (4H, multipeto);

2,41 (1H, doubleto de doubletos dobrado, J = 14,7 Hz);

3,02 (1H, multipeto);

3,50 (2H, doubleto de doubletos, J = 7,7 & 6,4 Hz);

- 2,59 (2H, doubleto, J = 7,3);
- 3,52 (1H, multipleteo);
- 3,64 (6H, tripleto, J = 6,6 Hz);
- 3,91 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 4,03 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 5,41 (1H, multipleteo);
- 5,79 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);
- 6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 6,15 (1H, tripleto, J = 10,2 Hz);
- 7,02 (1H, singleto);
- 7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,2 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
max  
1770, 1735.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>42</sub>H<sub>61</sub>O<sub>10</sub>Cl:

C, 66,26%; H, 8,08%; Cl, 4,66% .

Encontrado: C, 66,22%; H, 7,99%; Cl, 4,38% .

#### EXEMPLO 66

##### 14,16-di(10-hidroxidecanoil)-radicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando-se 365 mg de radicicol, 471 mg de ácido 10-hidroxidecanóico, 25 ml de tetra-hidrofurano anidro, 516 mg de diciclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 332 mg do composto em título.

17

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear ( $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ , 270 MHz)  $\delta$  ppm:

1,2 - 1,5 (24H, multipleteo);  
1,54 (3H, doubleto,  $J = 6,3$  Hz);  
1,5 - 1,8 (5H, multipleteo);  
2,41 (1H, dm,  $J = 14,7$  Hz);  
2,50 (2H, doubleto de doubletos,  $J = 8,3$  &  $6,8$  Hz);  
3,01 (1H, multipleteo);  
3,52 (1H, multipleteo);  
3,63 (6H, tripleto,  $J = 6,8$  Hz);  
3,92 (1H, doubleto,  $J = 16,1$  Hz);  
4,03 (1H, doubleto,  $J = 16,1$  Hz);  
5,40 (1H, multipleteo);  
5,79 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 10,7$  &  $3,9$  Hz);  
6,07 (1H, doubleto,  $J = 16,1$  Hz);  
6,15 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 11,2$  &  $10,3$  Hz);  
7,02 (1H, singleto);  
7,53 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 16,1$  &  $10,2$  Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho ( $\text{CDCl}_3$ )  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  :  
max  
1770, 1738.

Análise elementar:

Calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_{10}\text{Cl}$ :

C, 64,71%; H, 7,57%; Cl, 5,03% .

Encontrado: C, 64,31%; H, 7,21%; Cl, 5,40% .

EXEMPLO 67

14,16-dimiristoleoilradicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1, mas utilizando-se 365 mg de radicicol, cloreto de miristoleoílo, preparado a partir de 900 mg de ácido miristoleico, 7 ml de cloreto de metileno anidro, 0,97 ml de piridina e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 510 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

- 0,89 (6H, tripleto, J = 6,2 Hz);
- 1,2 - 1,5 (24H, multipleteo);
- 1,53 (3H, doubleto, J = 6,3 Hz);
- 1,45 - 1,6 (1H, multipleteo);
- 1,6 - 1,8 (4H, multipleteo);
- 2,02 (8H, doubleto, J = 5,9 Hz);
- 2,40 (1H, doubleto de doubletos dobrado, J = 14,7 Hz);
- 2,49 (2H, doubleto de doubletos, J = 7,8 & 6,8 Hz);
- 2,59 (2H, tripleto, J = 7,3);
- 3,01 (1H, multipleteo);
- 3,51 (1H, multipleteo);
- 3,92 (1H, doubleto, J = 16,6 Hz);
- 4,03 (1H, doubleto, J = 16,6 Hz);
- 5,27 - 5,45 (5H, multipleteo);
- 5,79 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,4 Hz);
- 6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);
- 6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 11,7 & 10,7 Hz);

7,02 (1H, singleto);

7,51 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,6 & 10,7 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
max  
1770, 1740.

#### EXEMPLO 68

##### 14,16-di(11-carbamoilundecanoil)-radicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1, mas utilizando-se 365 mg de radicicol, cloreto de 11-carbamoilundecanoilo, preparado a partir de 900 mg de ácido 11-carbamoilundecanóico, 8 ml de cloreto de metileno anidro, 0,97 ml de piridina e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 273 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

1,25 - 1,5 (24H, multiplete);

1,54 (3H, doubleto, J = 6,8 Hz);

1,5 - 1,8 (9H, multiplete);

2,41 (2H, doubleto de doubletos dobrado, J = 15,1 Hz);

2,50 (2H, triplete, J = 7,8 Hz);

2,59 (2H, triplete, J = 7,3 Hz);

3,00 (1H, multiplete);

3,52 (1H, multiplete);

3,92 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);

4,02 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);

5,40 (1H, multiplete);

5,45 (4H, broad singlete);  
5,79 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);  
6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,3 Hz);  
7,02 (1H, singlete);  
7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,3 Hz).

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
max  
1770, 1730.

Análise elementar:

Calculado para C<sub>42</sub>H<sub>57</sub>O<sub>10</sub>N<sub>2</sub>Cl<sup>-1</sup>·1/3CHCl<sub>3</sub>:

C, 61,47%; H, 7,23%; N, 3,39%; Cl, 8,57% .

Encontrado: C, 61,69%; H, 7,31%; N, 3,61%; Cl, 8,72% .

#### EXEMPLO 69

##### 14,16-di[10-(metoxietoximetoxi)-decanoil]-radicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando-se 400 mg de radicicol, 758 mg de ácido 10-metoxietoximetoxidecanóico, 6 ml de tetra-hidrofurano anidro, 567 mg de diciclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 829 mg do composto em título.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

1,2 - 1,5 (24H, multiplete);  
1,54 (3H, doubleto, J = 6,4 Hz);  
1,5 - 1,8 (5H, multiplete);  
2,40 (2H, doubleto de doubletos dobrado, J = 15,1 Hz);

4

2,50 (2H, doubleto de doubletos, J = 6,6 & 8,0 Hz);  
2,59 (2H, tripleto, J = 7,6 Hz);  
3,01 (1H, multipleteo);  
3,40 (6H, singleto);  
3,47 - 3,52 (9H, multipleteo);  
3,55 - 3,65 (4H, multipleteo);  
3,92 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
4,03 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
4,72 (4H, singleto);  
5,41 (1H, multipleteo);  
5,79 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);  
6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,15 (1H, tripleto, J = 10,3 Hz);  
7,02 (1H, singleto);  
7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,7 Hz).

#### EXEMPLO 70

##### 14,16-di[10-(metoximetoxi)-decanoil]-radicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando-se 400 mg de radicicol, 595 mg de ácido 10-metoximetoxidecanóico, 6 ml de tetra-hidrofurano anidro, 567 mg de díciclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 739 mg do composto em título.

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm :  
max  
1775, 1735.



Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

- 1,2 - 1,5 (24H, multipletto);
- 1,54 (3H, doubleto, J = 6,4 Hz);
- 1,5 - 1,8 (5H, multipletto);
- 2,40 (1H, doubleto de doubletos dobrado, J = 14,7 Hz);
- 2,50 (2H, doubleto de doubletos, J = 7,8 & 6,8 Hz);
- 2,57 (2H, triplete, J = 7,5 Hz);
- 3,00 (1H, multipletto);
- 3,36 (6H, singleto);
- 3,51 (4H, triplete, J = 6,1 Hz);
- 3,5 (1H, multipletto);
- 3,92 (1H, doubleto, J = 16,6 Hz);
- 4,03 (1H, doubleto, J = 16,6 Hz);
- 4,62 (4H, singleto);
- 5,41 (1H, multipletto);
- 5,79 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);
- 6,06 (1H, doubleto, J = 6,1 Hz);
- 6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 9,7 Hz);
- 7,02 (1H, singleto);
- 7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,6 & 10,3 Hz).

#### EXEMPLO 71

#### 14,16-di[12-(metoxietoximetoxi)-dodecanoil]-radicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando-se 400 mg de radicicol, 856 mg de ácido 12-metoxietoximetoxidodecanóico, 6 ml de tetra-hidrofurano anidro, 567 mg de díciclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade

D.

catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 893 mg do composto em título.

Espectro de Absorção no Infravermelho ( $\text{CDCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  :  
1770, 1738.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)

$\delta$  ppm:

- 1,24 - 1,45 (32H, multipleteo);
- 1,54 (3H, doubleto,  $J = 6,8$  Hz);
- 1,45 - 1,6 (1H, multipleteo);
- 1,65 - 1,77 (4H, multipleteo);
- 2,36 - 2,44 (4H, multipleteo);
- 2,50 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 7,8$  &  $6,8$  Hz);
- 2,59 (2H, tripleto,  $J = 7,3$  Hz);
- 2,98 - 3,04 (1H, multipleteo);
- 3,40 (6H, singleto);
- 3,51 - 3,58 (9H, multipleteo);
- 3,68 - 3,71 (4H, multipleteo);
- 3,97 (2H, AB-quarteto,  $J = 16,1$  Hz);
- 4,72 (4H, singleto);
- 5,38 - 5,43 (1H, multipleteo);
- 5,79 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 10,7$  &  $3,9$  Hz);
- 6,06 (1H, doubleto,  $J = 6,1$  Hz);
- 6,15 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 10,7$  &  $10,3$  Hz);
- 7,02 (1H, singleto);
- 7,52 (1H, doubleto de doubletos,  $J = 16,1$  &  $10,3$  Hz).



EXEMPLO 72

14,16-di[12-(metoximetoxi)-dodecanoil]-radicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando-se 400 mg de radicicol, 716 mg de ácido 12-metoximetoxidodecanóico, 7 ml de tetra-hidrofurano anidro, 567 mg de diciclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 765 mg do composto em título.

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  <sup>-1</sup> cm :  
max  
1767, 1730.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

$\delta$  ppm:

- 1,23 - 1,47 (32H, multipleteo);
- 1,5 - 1,6 (1H, multipleteo);
- 1,54 (3H, doubleto, J = 6,8 Hz);
- 1,6 - 1,8 (4H, multipleteo);
- 2,36 - 2,44 (1H, multipleteo);
- 2,50 (2H, tripleto, J = 7,8 Hz);
- 2,59 (2H, tripleto, J = 7,6 Hz);
- 2,98 - 3,04 (1H, multipleteo);
- 3,36 (6H, singleto);
- 3,52 (4H, tripleto, J = 6,6 Hz);
- 3,45 - 3,55 (1H, multipleteo);
- 3,97 (2H, AB-quarteto, J = 16,1 Hz);
- 4,62 (4H, singleto);
- 5,16 - 5,23 (1H, multipleteo);
- 5,79 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);

6,06 (1H, doubleto, J = 6,1 Hz);  
6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,3 Hz);  
7,02 (1H, singleto);  
7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,3 Hz).

### EXEMPLO 73

#### 14,16-di[16-(metoxietoximetoxi)-hexadecanoil]- radicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando-se 400 mg de radicicol, 996 mg de ácido 16-metoxietoximetoxi-hexadecanóico, 6 ml de tetra-hidrofurano anidro, 567 mg de dicitclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 946 mg do composto em título.

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
max  
1765, 1734.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

δ ppm:

1,2 - 1,46 (48H, multiplete);  
1,54 (3H, doubleto, J = 6,4 Hz);  
1,47 - 1,62 (1H, multiplete);  
1,65 - 1,80 (4H, multiplete);  
2,36 - 2,44 (1H, multiplete);  
2,49 (2H, tripleto, J = 7,3 Hz);  
2,59 (2H, tripleto, J = 7,3 Hz);  
2,98 - 3,04 (1H, multiplete);  
3,40 (6H, singleto);

3,5 - 3,6 (9H, multipleteo);  
3,67 - 3,72 (4H, multipleteo);  
3,97 (2H, AB-quarteto, J = 16,1 Hz);  
4,71 (4H, singleto);  
5,38 - 5,43 (1H, multipleteo);  
5,79 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);  
6,06 (1H, doubleto, J = 6,1 Hz);  
6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,3 Hz);  
7,02 (1H, singleto);  
7,52 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,1 & 10,3 Hz).

#### EXEMPLO 74

##### 14,16-di[16-(metoximetoxi)-hexadecanoil]-radicicol

Aplicando-se um processo idêntico ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando-se 400 mg de radicicol, 865 mg de ácido 10-(metoximetoxi)-decanóico, 7 ml de tetra-hidrofurano anidro, 567 mg de diciclo-hexilcarbodiimida e uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina, obtiveram-se 543 mg do composto em título.

Espectro de Absorção no Infravermelho (CDCl<sub>3</sub>) v<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> :  
max  
1737, 1768.

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

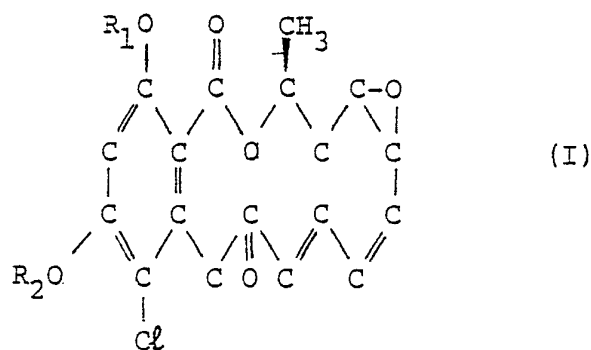
δ ppm:

1,2 - 1,46 (48H, multipleteo);  
1,54 (3H, doubleto, J = 6,4 Hz);  
1,5 - 1,6 (1H, multipleteo);  
1,6 - 1,77 (4H, multipleteo);

2,36 - 2,44 (1H, multipletto);  
2,50 (2H, tripleteo, J = 7,3 Hz);  
2,59 (2H, tripleteo, J = 7,3 Hz);  
2,98 - 3,04 (1H, multipletto);  
3,36 (6H, singleto);  
3,52 (4H, tripleteo, J = 6,6 Hz);  
3,48 - 3,58 (1H, multipletto);  
3,97 (2H, AB-quarteto, J = 16,1 Hz);  
4,62 (4H, singleto);  
5,38 - 5,43 (1H, multipletto);  
5,79 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 3,9 Hz);  
6,06 (1H, doubleto, J = 16,1 Hz);  
6,15 (1H, doubleto de doubletos, J = 10,7 & 10,3 Hz);  
7,02 (1H, singleto);  
7,51 (1H, doubleto de doubletos, J = 16,6 & 10,3 Hz).

REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub>, iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo de fórmula geral R<sub>3</sub>-CO-, representando cada um dos símbolos

$R_3$ , independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo escolhido entre

alquilo com 1 a 50 átomos de carbono;

alquilo substituído com 1 a 50 átomos de carbono comportando, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) que se definem seguidamente;

alcoxi com 1 a 20 átomos de carbono comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre os substituintes (a) que se definem seguidamente;

alcenilo com 2 a 30 átomos de carbono e comportando, pelo menos, uma ligação dupla carbono-carbono;

alcenilo substituído com 2 a 30 átomos de carbono e comportando, pelo menos, uma ligação dupla carbono-carbono e, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) que se definem seguidamente;

alceniloxi com 2 a 30 átomos de carbono comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) que se definem seguidamente;

alcinilo com 2 a 10 átomos de carbono;

alcinilo substituído com 2 a 10 átomos de carbono



e comportando, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) que se definem seguidamente;

arilo com 6 a 14 átomos no núcleo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente;

ariloxi com 6 a 14 átomos no núcleo comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente;

heterociclo com 5 ou 6 átomos no núcleo dos quais 1 a 3 são heteroátomos de azoto e/ou oxigênio e/ou enxofre, e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (c) que se definem seguidamente;

heterociclo com 5 ou 6 átomos no núcleo dos quais 1 a 3 são heteroátomos de azoto e/ou oxigênio e/ou enxofre condensados com um grupo arilo, comportando esses grupos heterociclo ou arilo, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (c) que se definem seguidamente;

cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte

te escolhido entre os substituintes (c) que se definem seguidamente;

cicloalcenilo com 5 a 8 átomos de carbono comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (c) que se definem seguidamente; ou

cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono e condensado com um grupo arilo com 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e comportando este último, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (c) que se definem seguidamente:

Substituintes (a)

Incluem átomos de halogéneo e grupos hidroxí; alcoxi com 1 a 20 átomos de carbono e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre grupos alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono e alquil-tio com 1 a 4 átomos de carbono; arilo com 6 a 14 átomos no núcleo e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente;

ariloxi com 6 a 10 átomos no núcleo e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se defi-

nem seguidamente;

aciloxi carboxílicos alifáticos com 1 a 20 átomos de carbono;

acil-tio carboxílicos alifáticos com 1 a 20 átomos de carbono;

aciloxi carboxílicos aromáticos em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente;

de fórmula geral  $-NR_4R_5$ ,  $-CONHR_4R_5$  e  $-OCONHR_4R_5$  em que  $R_4$  e  $R_5$ , iguais ou diferentes, representam, cada um:

um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono; aciloxi carboxílico alifático com 1 a 20 átomos de carbono e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) excepto os grupos de fórmula geral  $-NR_4R_5$ ,  $-CONHR_4R_5$  e  $-OCONHR_4R_5$ ; aciloxi carboxílico aromático em que o radical arilo com 6 a 10 átomos de carbono no núcleo comporta, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente; alcoxicarbonilo em que o

radical alcoxi comporta 1 a 20 átomos de carbono e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) excepto os grupos de fórmula geral  $-NR_4R_5$ ,  $-CONHR_4R_5$  e  $-OCONHR_4R_5$ ; alquil-tio com 1 a 4 átomos de carbono e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) excepto o grupo alquil-tio; ou ariloxicarbonilo em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente;

carboxilo;

alcoxicarbonilo em que o radical alcoxi comporta 1 a 20 átomos de carbono;

ariloxicarbonilo em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente;

mercapto;

alquil-tio com 1 a 20 átomos de carbono;

aril-tio em que o radical arilo comporta 6 a 10

átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente; aralquil-tio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente e o radical alquilo comporta 1 a 4 átomos de carbono;

aralquil-ditio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente e o radical alquilo comporta 1 a 4 átomos de carbono; aril-ditio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituíntes (b) que se definem seguidamente; alquil-ditio com 1 a 20 átomos de carbono; alquil-sulfinilo com 1 a 20 átomos de carbono; arilsulfinilo em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmen-  
te, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamen-  
te;

alquilsulfonilo com 1 a 20 átomos de carbono;  
arilsulfonilo em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente;

ciano;

acilo carboxílicos alifáticos com 1 a 20 átomos de carbono;

acilo carboxílicos aromáticos em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) que se definem seguidamente;

cicloalquilo com 3 a 8 átomos no núcleo e comportando, eventualmente, pelo menos, um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono como substituinte;

cicloalcenilo com 5 a 8 átomos no núcleo e comportando, eventualmente, pelo menos, um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono como substituinte;

sililo tri-substituído em que cada um dos substituintes, iguais ou diferentes, é escolhido entre grupos alquilo C<sub>1-6</sub> ou arilo com 6 a 10 átomos

de carbono; ou  
heterociclo com 5 ou 6 átomos no núcleo dos quais  
1 a 3 são heteroátomos de azoto e/ou oxigênio  
e/ou enxofre, comportando esse grupo heterociclo,  
eventualmente, pelo menos, um substituinte esco-  
lhido entre os substituintes (c) que se definem  
seguidamente;

Substituintes (b)

Incluem átomos de halogênio e grupos alquilo com  
1 a 8 átomos de carbono;  
hidroxi;  
alcoxi com 1 a 20 átomos de carbono;  
arilo com 6 a 10 átomos no núcleo e comportando,  
eventualmente, pelo menos, um substituinte esco-  
lhido entre os substituintes (b) com a condição  
desse substituinte não comportar, por sua vez,  
como substituinte um outro radical arilo ou um  
grupo que comporte um radical arilo quando ele  
próprio é um grupo arilo;  
ariloxi com 6 a 10 átomos no núcleo e comportan-  
do, eventualmente, pelo menos, um substituinte  
escolhido entre os substituintes (b) com a condi-  
ção desse substituinte não comportar, por sua  
vez, como substituinte um outro radical arilo ou  
um grupo que comporte um radical arilo quando

ele próprio é um grupo ariloxi;  
aciloxi carboxílicos alifáticos com 1 a 20 átomos de carbono;

aciloxi carboxílicos aromáticos em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) com a condição desse substituinte não comportar, por sua vez, como substituinte um outro radical arilo ou um grupo que comporte um radical arilo quando ele próprio é um grupo aciloxi carboxílico aromático;

de fórmula geral  $-NR_4R_5$ ,  $-CONHR_4R_5$  e  $-OCONHR_4R_5$  em que  $R_4$  e  $R_5$  têm os significados definidos antes;

carboxilo;

alcoxicarbonilo em que o radical alcoxi comporta 1 a 20 átomos de carbono;

ariloxicarbonilo em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) com a condição desse substituinte não comportar, por sua vez, como substituinte um outro radical arilo ou um grupo que comporte um radical arilo quando ele próprio é um grupo ariloxicarbonilo;





mercapto;

alquil-tio com 1 a 20 átomos de carbono;

aril-tio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) com a condição desse substituinte não comportar, por sua vez, como substituinte um outro radical arilo ou um grupo que comporte um radical arilo quando ele próprio é um grupo aril-tio;

aralquil-tio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) com a condição desse substituinte não comportar, por sua vez, como substituinte um outro radical arilo ou um grupo que comporte um radical arilo quando ele próprio é um grupo aralquil-tio, e o radical alquilo comportar 1 a 4 átomos de carbono;

aralquil-ditio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventual-mente, pelo menos, um substituinte escolhido en-tre os substituintes (b), com a condição desse substituinte não comportar, por sua vez, como substituinte um outro radical arilo ou um grupo

que comporte um radical arilo quando ele próprio é um grupo aralquil-ditio, e o radical alquilo comportar 1 a 4 átomos de carbono;

aril-ditio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) com a condição desse substituinte não comportar, por sua vez, como substituinte um outro radical arilo ou um grupo que comporte um radical arilo quando ele próprio é um grupo aril-ditio;

alquil-ditio com 1 a 20 átomos de carbono;

alquil-sulfinilo com 1 a 20 átomos de carbono;

aril-sulfinilo em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b), com a condição desse substituinte não comportar, por sua vez, como substituinte um outro radical arilo ou um grupo que comporte um radical arilo quando ele próprio é um grupo aril-sulfinilo, e o radical alquilo comportar 1 a 4 átomos de carbono;

alquil-sulfonilo com 1 a 20 átomos de carbono;

aril-sulfonilo em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente,

pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b), com a condição desse substituinte não comportar, por sua vez, como substituinte um outro radical arilo ou um grupo que comporte um radical arilo quando ele próprio é um grupo aril-sulfinilo, e o radical alquilo comportar 1 a 4 átomos de carbono;

ciano;

acilo carboxílicos alifáticos com 1 a 20 átomos de carbono;

acilo carboxílicos aromáticos em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b), com a condição desse substituinte não comportar, por sua vez, como substituinte um outro radical arilo ou um grupo que comporte um radical arilo quando ele próprio é um grupo acilo carboxílico aromático;

heterociclo com 5 ou 6 átomos no núcleo dos quais 1 a 3 são heteroátomos de azoto e/ou oxigênio e/ou enxofre, e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (c) que se definem seguidamente;

...

Substituintes (c)

Incluem átomos de oxigênio que dão origem a grupos oxo e de halogênio ou grupos alquilo com 1 a 8 átomos de carbono;

hidroxi;

alcoxi com 1 a 20 átomos de carbono;

arilo com 6 a 10 átomos no núcleo e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) definidos antes;

ariloxi com 6 a 10 átomos no núcleo e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) definidos antes;

aciloxi carboxílicos alifáticos com 1 a 20 átomos de carbono;

aciloxi carboxílicos aromáticos em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) definidos antes;

de fórmula geral  $-NR_4R_5$ ,  $-CONHR_4R_5$  e

$-OCONHR_4R_5$  em que  $R_4$  e  $R_5$  têm os significados definidos antes;

carboxilo;

alcoxicarbonilo em que o radical alcoxi comporta

1 a 20 átomos de carbono;

ariloxicarbonilo em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) definidos antes;

mercapto;

alquil-tio com 1 a 20 átomos de carbono;

aril-tio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) definidos antes;

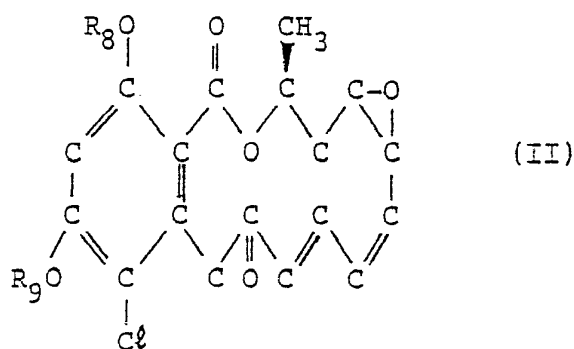
aralquil-tio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) definidos antes, e o radical alquilo comporta 1 a 4 átomos de carbono;

aralquil-ditio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmen-  
te, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) definidos antes, e o radical alquilo comporta 1 a 4 átomos de carbono;

aril-ditio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (b) definidos antes;

alquil-ditio com 1 a 20 átomos de carbono;  
alquil-sulfinilo com 1 a 20 átomos de carbono;  
aril-sulfinilo em que o radical arilo comporta  
6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventual-  
mente, pelo menos, um substituinte escolhido en  
tre os substituintes (b) definidos antes;  
alquil-sulfonilo com 1 a 20 átomos de carbono;  
arilsulfonilo em que o radical arilo comporta 6  
a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmen-  
te, pelo menos, um substituinte escolhido entre  
os substituintes (b) definidos antes;  
ciano;  
acilo carboxílicos alifáticos com 1 a 20 átomos  
de carbono;  
acilo carboxílicos aromáticos em que o radical  
arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo  
e, eventualmente, pelo menos, um substituinte es  
colhido entre os substituintes (b) definidos an-  
tes; ou  
heterociclo com 5 ou 6 átomos no núcleo dos quais  
1 a 3 são heteroátomos de azoto e/ou oxigênio  
e/ou enxofre, e comportando, eventualmente, pelo  
menos, um substituinte escolhido entre os substi-  
tuíntes (c), com a condição desse substituinte  
não comportar, por sua vez, como substituinte um

outro grupo heterociclo quando ele próprio é um grupo heterociclo;  
 com a condição de R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> não representarem ambos átomos de hidrogênio e de R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> não representarem ambos grupos acetilo;  
 ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

R<sub>8</sub> e R<sub>9</sub> representam ambos um átomo de hidrogênio ou dos símbolos R<sub>8</sub> e R<sub>9</sub> representa um átomo de hidrogênio e o outro representa um grupo protector do radical hidroxil,

com um composto de fórmula geral



na qual

R<sub>3</sub> tem os significados definidos antes, ou um seu derivado reactivo e de se remover, eventualmente, um qualquer grupo protector, para se obter um composto de fórmula

geral I definida antes.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual  $R_1$  e  $R_2$ , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo de fórmula geral  $R_3-CO-$ , representado cada um dos símbolos  $R_3$ , independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo

alquilo com 1 a 50 átomos de carbono;

alquilo substituído com 1 a 50 átomos de carbono comportando, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) que se definem seguidamente;

alcenilo com 2 a 30 átomos de carbono e comportando, pelo menos, uma ligação dupla carbono-carbono;

alcenilo substituído com 2 a 30 átomos de carbono e comportando, pelo menos, uma ligação dupla carbono-carbono e, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) que se definem seguidamente;

alcinilo com 2 a 10 átomos de carbono;

alcinilo substituído com 2 a 10 átomos de carbono e comportando, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) que se definem



seguidamente;

alquila em que o radical alquila comporta 1 a 6 átomos de carbono e o radical arila comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) que se definem seguidamente;

arila com 6 a 14 átomos no núcleo e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) que se definem seguidamente;

ariloxi com 6 a 14 átomos no núcleo e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) que se definem seguidamente;

heterociclo com 5 ou 6 átomos no núcleo dos quais 1 a 3 são heteroátomos de azoto e/ou oxigénio e/ou enxofre, e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) que se definem seguidamente;

alquila heterocíclica em que o radical alquila comporta 1 a 4 átomos de carbono e o radical heterocíclico comporta 5 ou 6 átomos no núcleo dos quais 1 a 3 são heteroátomos de azoto e/ou oxigénio e/ou enxofre e, eventualmente, pelo menos,

um substituinte escolhido entre os substituintes (a) que se definem seguidamente;

heterociclo com 5 ou 6 átomos no núcleo dos quais 1 a 3 são heteroátomos de azoto e/ou oxigênio e/ou enxofre condensados com um grupo arilo, comportando esses grupos heterociclo ou arilo, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) que se definem seguidamente;

cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono e comportando, eventualmente, pelo menos um substituinte escolhido entre os substituintes (a) que se definem seguidamente;

cicloalcenilo com 5 a 8 átomos de carbono e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) que se definem seguidamente; ou

cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono e condensado com um grupo arilo com 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) que se definem seguidamente;

Substituintes (a)

Incluem átomos de halogênio e grupos hidroxí;

alcoxi com 1 a 20 átomos de carbono;

arilo com 6 a 10 átomos no núcleo;

ariloxi com 6 a 10 átomos no núcleo;

aciloxi carboxílicos alifáticos com 1 a 20 átomos de carbono;

aciloxi carboxílicos aromáticos em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo e, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) excepto um radical arilo ou um grupo que contenha um radical arilo;

de fórmula geral  $-NR_4R_5$  na qual  $R_4$  e  $R_5$ , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo

alquilo com 1 a 4 átomos de carbono; aciloxi carboxílico alifático com 1 a 20 átomos de carbono; aciloxi carboxílico aromático em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo; alcóxicarbonilo em que o radical alcoxi comporta 1 a 20 átomos de carbono; ou arilóxicarbonilo em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo;

nitro;

carboxilo;

alcóxicarbonilo em que o radical alcoxi comporta

1 a 20 átomos de carbono;  
carbamoilo;  
mercapto;  
alquil-tio com 1 a 20 átomos de carbono;  
aril-tio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo;  
aralquil-tio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo;  
aralquil-ditio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo;  
aril-ditio em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo;  
alquil-ditio com 1 a 20 átomos de carbono;  
alquil-sulfinilo com 1 a 20 átomos de carbono;  
arilsulfinilo em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo;  
alquil-sulfonilo com 1 a 20 átomos de carbono;  
aril-sulfonilo em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo;  
ciano;  
acilo carboxílicos alifáticos com 1 a 20 átomos de carbono;  
acilo carboxílicos aromáticos em que o radical arilo comporta 6 a 10 átomos de carbono no núcleo;  
carbamoiloxi; ou

heterociclo com 5 ou 6 átomos no núcleo dos quais 1 a 3 são heteroátomos de azoto e/ou oxigénio e/ou enxofre, e comportando, eventualmente, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (a) que se definem seguidamente;

ou dos seus sais, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual cada um dos símbolos  $R_3$  representa, independentemente, um grupo

alquilo insubstituído com 9 a 20 átomos de carbono;

alquilo substituído com 10 a 20 átomos de carbono e comportando, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (d) que se definem seguidamente;

alcenilo insubstituído com 9 a 20 átomos de carbono;

alcenilo substituído com 10 a 20 átomos de carbono e comportando, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (d) que se definem seguidamente;

alcinilo insubstituído com 8 a 10 átomos de carbono;

alcinilo substituído com 8 a 10 átomos de carbono e comportando, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (d) que se definem seguidamente;

Substituintes (d)

Incluem átomos de halogéneo; grupos hidroxí eventualmente protegidos, amino eventualmente protegidos, carboxilo eventualmente protegidos, mercapto eventualmente protegidos, alcoxi com 1 a 8 átomos de carbono, alquil-tio com 1 ou 2 átomos de carbono, fenilo comportando, eventualmente, como substituinte um grupo escolhido entre os substituintes (b) definidos antes, fenoxi comportando, eventualmente, como substituinte um grupo escolhido entre os substituintes (b) definidos antes, alquilcarboniloxi com 2 a 9 átomos de carbono, benzoiloxi, nitro, alcoxicarbonilo com 2 a 5 átomos de carbono, carbamoilo, alquil-tio com 1 a 8 átomos de carbono, fenil-tio, alquil-tio com 1 a 2 átomos de carbono e comportando como substituinte um grupo fenilo, alquil-ditio com 1 ou 2 átomos de carbono e comportando como substituinte um grupo fenilo, fenil-ditio, alquil-ditio com 1 a 8 átomos de carbono, alquil-sulfinilo com 1 a 8 átomos de carbono, fenil-sulfinilo, alquil-sulfonilo com 1 a 8 átomos de carbono, fenil-sulfonilo, ciano, alquil-carbonilo com 2 a 9 átomos de carbono, benzoilo, carbamoiloxi, ou heterociclo com 5 ou 6 átomos no núcleo dos quais um é um heteroátomo de azoto ou oxigénio ou enxofre; ou um grupo de fórmula geral  $-NR_6R_7$  na qual  $R_6$  e  $R_7$ ,

iguais ou diferentes, representam, cada um, um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alquil-carbonilo com um total de 2 a 5 átomos de carbono, benzoílo comportando, eventualmente, como substituinte um grupo escolhido entre os substituintes (b) definidos antes, alcoxicarbonilo com 2 a 5 átomos de carbono, ou fenoxicarbonilo comportando, eventualmente, como substituinte um grupo escolhido entre os substituintes (b) definidos antes, ou dos seus sais, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual cada um dos símbolos  $R_3$  representa, independentemente, um grupo

alquilo insubstituído com 9 a 20 átomos de carbono;

alquilo substituído com 10 a 20 átomos de carbono e comportando, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (e) que se definem seguidamente;

alcenilo insubstituído com 9 a 20 átomos de carbono;

alcenilo substituído com 10 a 20 átomos de carbono e comportando, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (e) que se definem seguidamente;

-21-  
D

alcinilo insubstituído com 8 a 10 átomos de carbono; e

alcinilo substituído com 8 a 10 átomos de carbono e comportando, pelo menos, um substituinte escolhido entre os substituintes (e) que se definem seguidamente;

Substituintes (e)

Incluem grupos hidroxí eventualmente protegidos; amino eventualmente protegidos, carboxilo eventualmente protegidos, mercapto eventualmente protegidos, alcoxi com 1 a 8 átomos de carbono e alquil-tio com 1 a 2 átomos de carbono,

ou dos seus sais, caracterizado pelo facto de se utilizarem com postos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual cada um dos símbolos  $R_3$  representa, independentemente, um grupo

alquilo insubstituído com 9 a 20 átomos de carbono; e

alcenilo insubstituído com 9 a 20 átomos de carbono;

ou dos seus sais, caracterizado pelo facto de se utilizarem com postos iniciais correspondentemente substituídos.

...



6.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual  $R_1$  e  $R_2$  representam ambos um grupo de fórmula geral  $R_3-CO-$  ou dos seus sais, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de

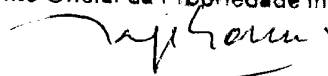
- 14,16-diundecanoilradicicol;
- 14,16-dilauroilradicicol;
- 14,16-ditridecanoilradicicol;
- 14,16-dimiristoilradicicol;
- 14,16-dipentadecanoilradicicol;
- 14,16-dipalmitoilradicicol;
- 14,16-di-heptadecanoilradicicol;
- 14,16-di-estearoilradicicol;
- 14,16-dipalmitoloilradicicol;
- 14,16-dioloilradicicol;
- 14,16-dielaidoilradicicol;
- 14,16-dilinoenoilradicicol;
- 14,16-di(16-hidroxi palmitoil)-radicicol;
- 14,16-di(16-aminopalmitoil)radicicol;
- 14-16-di(16-carboxitridecanoil)radicicol;
- 14-16-di(16-mercaptopalmitoil)radicicol;
- 16-palmitoil-14-estearoilradicicol;

14-elaidoil-16-palmitoilradicicol; ou  
16-palmitoil-14-(10-undecanoil)radicicol,  
caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais  
correspondentemente substituídos.

8.- Processo para a preparação de composições farma  
cêuticas utilizadas no tratamento ou na profilaxia de tumores,  
caracterizado pelo facto de se misturar uma quantidade efecti-  
va de pelo menos, um composto de fórmula geral I, preparado pe-  
lo processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 7,  
como ingrediente activo, com um veículo ou diluente aceitável  
em farmácia.

Lisboa, 6 de Junho de 1991

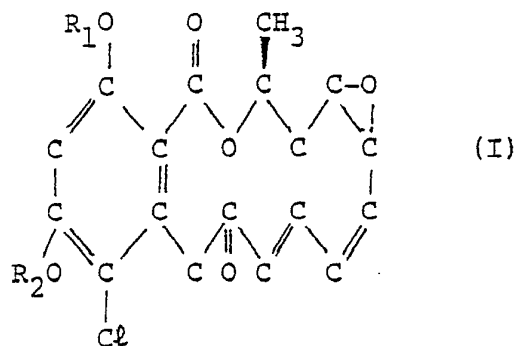
● Agente Oficial da Propriedade Industrial



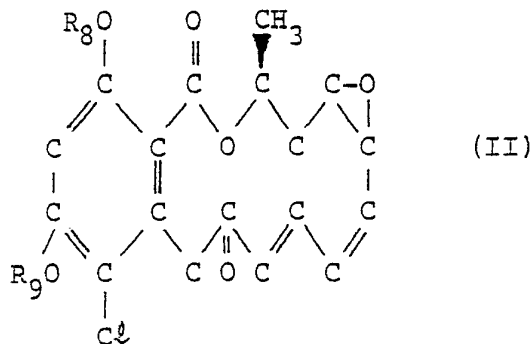
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE RADICOL E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que consiste em fazer reagir um composto de fórmula geral



com um composto de fórmula geral



ou um seu derivado reactivo e em remover, eventualmente, um qual-  
quer grupo protector.

Estes compostos utilizam-se no tratamento ou na pro-  
filaxia de tumores.

Lisboa, 6 de Junho de 1991

Agente Oficial da Propriedade Industrial