

(11) *Número de Publicação:* PT 86882 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07H013/06 A

C07H015/04 B

A61K031/74 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i>	1988.03.02	(73) <i>Titular(es):</i> DAIICHI SEIYAKU CO., LTD. NO. 14-10 NIHONBASHI 3-CHOME CHUO-KU TOKYO JP
(30) <i>Prioridade:</i>		
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i>	1990.03.30	(72) <i>Inventor(es):</i> TSUNEO KUSAMA JP TSUNEHICO SOGA JP TETSUO SHIBA JP
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i>	10/93 1993.10.08	(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO LUIS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DE MIGUEL LUI 16 R/C 1200 LISBOA PT
(54) <i>Epígrafe:</i>	PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DISSACÁRIDOS	
(57) <i>Resumo:</i>		

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 86.882

REQUERENTE: DAIICHI SEIYAKU Co., Ltd., japonesa, com sede em 14-10, Nihonbashi 3-chome, Chuo-ku, Tokyo, Japão

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de derivados dissacáridos"

INVENTORES: Tsuneo Kusama,
Tsunehiko Soga,
Tetsuo Shiba,

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

4

DAIICHI SEIYAKU Co., Ltd.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DISSACÁRIDOS"

ÂMBITO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos derivados dissacaridos e aos seus sais os quais exibem excelente actividade anti-tumor e fraca toxicidade e os quais são úteis como agentes anti-tumor.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O lípido A natural possui actividade mitogénica, isto é, uma actividade que estimula os linfócitos a provocarem a transformação dos citoblastos, acelerando o aumento das células linfáticas e consequentemente melhorando a imudidade, uma actividade que proporcione um factor de necrose tumoral e semelhantes e consequentemente permite antever agentes profiláticos e para o tratamento de muitas doenças provocadas pela redução da função imune tais como diversas doenças infecciosas, ou agentes anti-tumor.

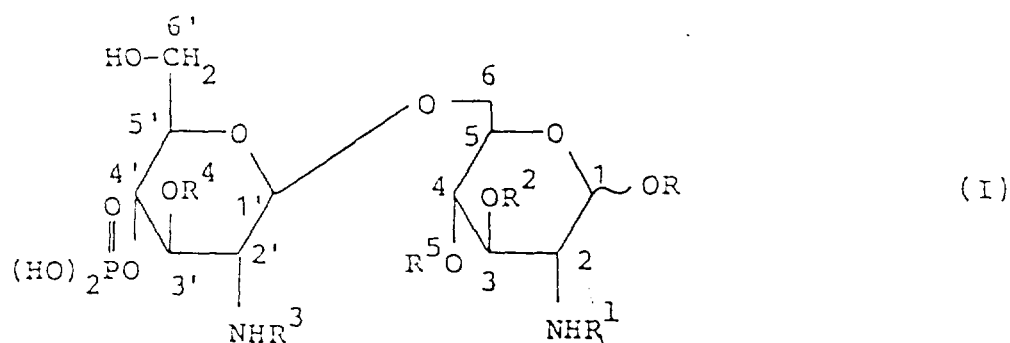
Como derivados conhecidos do lípido A de origem natural refere-se os que se encontram descritos nos pedidos de

patentes japonesas (OPI) nºs. 48497/84, 53295/86 e 227586/86 (o termo "OPI" agora utilizado significa "pedido de patente Japonesa publicado e não examinado"). Entre esses compostos salienta-se o facto de se saber que o composto 2-desoxi-6-O-(2-desoxi-2-[(R)-3-dodecanoiloxitetradecanoilamino]-4-O-fosfono-3-O-[(R)-4-tetra-decanoiloxitetradecanoil]-β-D-glicopiranosil)-3-O-[(R)-3-hidroxitetradecanoil]-2-[(R)-3-hidroxitetradecanoilamino]-1-O-fosfono-α-D-glicopiranosose descrito no Pedido de Patente Japonesa (OPI) nº 53295/86 (adiante designado por composto A) possui actividades fisiológicas iguais ou eventualmente superiores às do lípido A de ocorrência natural conforme descrito em Eur. J. Biochem., Vol. 148, 1-5 (1985). Todavia, o composto A possui uma fraca utilização prática devido à sua elevada toxicidade semelhante à do lípido A de ocorrência natural. Os compostos conhecidos descritos antes diferentes do composto A são também insatisfatórios para fins práticos devido à sua toxicidade ou à sua actividade anti-tumor. Em consequência têm sido desenvolvidas intensas investigações no sentido de desenvolver compostos que possuam úteis propriedades fisiológicas com toxicidade reduzida.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Os inventores da presente invenção efectuaram intensas investigações no sentido de desenvolverem um composto que possuisse úteis actividades fisiológicas e uma fraca toxicidade tendo consequentemente atingido os objectivos da presente invenção.

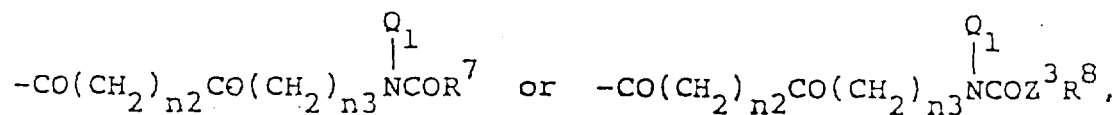
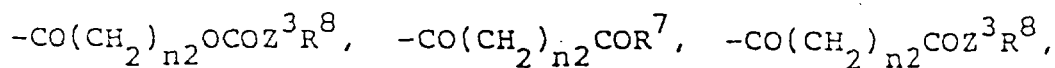
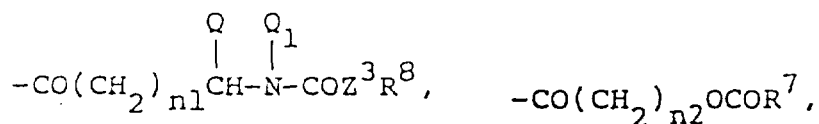
A presente invenção refere-se a compostos representados pela fórmula geral (I):



em que o simbolo R representa um grupo fosfono, ZR^6 ou $\begin{array}{l} \text{Z}^1\text{R}^6 \\ \text{CH} \\ \text{Z}^2\text{R}^6 \end{array}$

em que qualquer dos simbolos Z, Z^1 e Z^2 representa um grupo alquilenos possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono e o simbolo R^6 representa um grupo carboxílico ou um grupo fosfonoxi;

Cada um dos simbolos R^1 , R^2 , R^3 e R^4 representa um grupo $-\text{COR}^7$, $-\text{COZ}^3\text{R}^8$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{n1}\overset{\text{Q}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\overset{\text{Q}_1}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{COR}^7$,



em que o simbolo R^7 representa um grupo alquilo possuindo entre 1 e 30 átomos de carbono e o qual pode ser substituído com um ou vários grupos hidroxilo, o simbolo Z^3 representa um grupo alquilenos possuindo entre 1 e 9 átomos de carbono, o simbolo R^8 representa um grupo cicloalquilo possuindo entre 3 e 12 átomos de carbono o qual pode ser substituído com um ou vários grupos hidroxilo, o simbolo Q representa um átomo de

hidrogénio, um grupo alquilo possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOH}$ ou $-\text{CH}_2\text{OH}$, o simbolo Q_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo possuindo entre 1 e 20 átomos de carbono, o simbolo n_1 representa 0 (zero) ou representa um inteiro compreendido entre 1 e 10 e cada um dos simbolos n_2 e n_3 representa um inteiro compreendido entre 1 e 20; e

o simbolo R^5 representa um átomo de hidrogénio, um grupo fosfono ou $-\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$ em que o simbolo m representa 0 (zero) ou um inteiro compreendido entre 1 e 6;

desde que se considere excluída uma combinação em que o simbolo R representa um grupo fosfono, o simbolo R^5 representa um átomo de hidrogénio e cada um dos simbolos R^1 , R^2 , R^3 e R^4 representa um grupo $-\text{COR}^7$,

e sais correspondentes.

Os compostos representados pela fórmula geral (I) e sais correspondentes exibem excelente actividade anti-tumor e fraca toxicidade e são úteis como agentes anti-tumor.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

O termo "grupo alquilenos" agora utilizado significa um grupo metileno, um grupo polimetileno ou um grupo metileno ou polimetileno substituído com um grupo alquilo possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono. Como exemplos específicos de grupos alquilenos refere-se os grupos metileno, etileno, propileno, trimetileno, etiletileno, tetrametileno, 2-metiltetrametileno, 2,3-dimetiltetrametileno, 2-etil-3-metilpentametileno e octametileno, etc. Na fórmula geral (I) o grupo alquilenos representado pelos simbolos Z ,

z^1 , z^2 ou z^3 contêm preferencialmente entre 1 e 4 átomos de carbono.

O termo "grupo alquilo" agora utilizado significa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada seleccionado, por exemplo, entre grupos metilo, etilo, propilo, t-butilo, hexilo, nonilo, decilo, 3-etilundecilo, 2-etil-4-metiltridecilo, tetradecilo, nonadecilo, tetraicosilo, 2-etil-5-propiltetraicosilo e octaicosilo. O grupo alquilo representado pelo simbolo R^7 contem de preferência entre 5 e 20 átomos de carbono.

O termo "grupo cicloalquilo" agora utilizado é seleccionado, por exemplo, entre grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-heptilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclodecilo e ciclododecilo considerando-se preferênciais aqueles que possuem entre 5 e 8 átomos de carbono.

Na fórmula geral (I) o simbolo n_1 representa preferencialmente 0 (zero) ou um inteiro compreendido entre 1 e 5 e cada um dos simbolos n_2 e n_3 representa preferencialmente um inteiro compreendido entre 1 e 6.

Os compostos de fórmula geral (I) englobam os α - e os β -isómeros devido ao substituinte OR, considerando-se qualquer desses isómeros ou uma mistura por eles constituída englobados no âmbito da presente invenção. Além disso os compostos de fórmula geral (I) englobam também os isómeros ópticos originados pelos diversos substituintes considerando-se qualquer desses isómeros ópticos ou as suas misturas englobados também no âmbito da presente invenção.

!

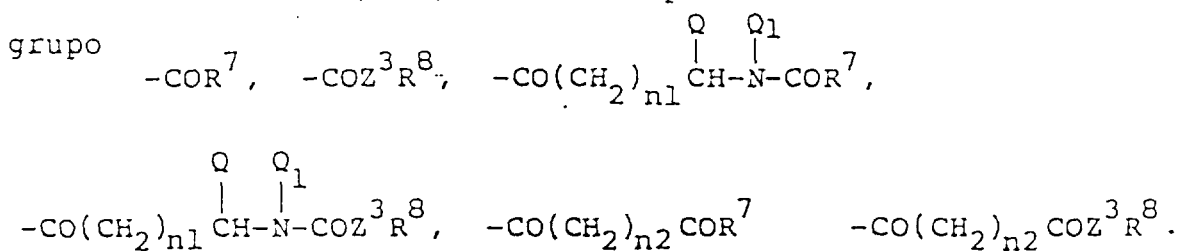
Os sais dos compostos de fórmula geral (I) englobam os sais formados entre os seus grupos fosfono ou

carboxilo e aminas orgânicas, por exemplo, a trietilamina, a piridina, a N-metilamina, a N-metilglucamina, etc., ou com bases inorgânicas, por exemplo, amônia, sódio, potássio, cálcio, magnésio, etc..

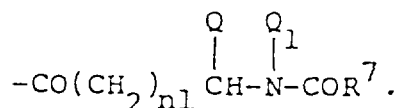
Entre os compostos de fórmula geral (I) considera-se preferenciais aqueles em que o símbolo R

representa um grupo ZR^6 ou $\begin{array}{c} \text{Z}^1\text{R}^6 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{Z}^2\text{R}^6 \end{array}$; e em que cada

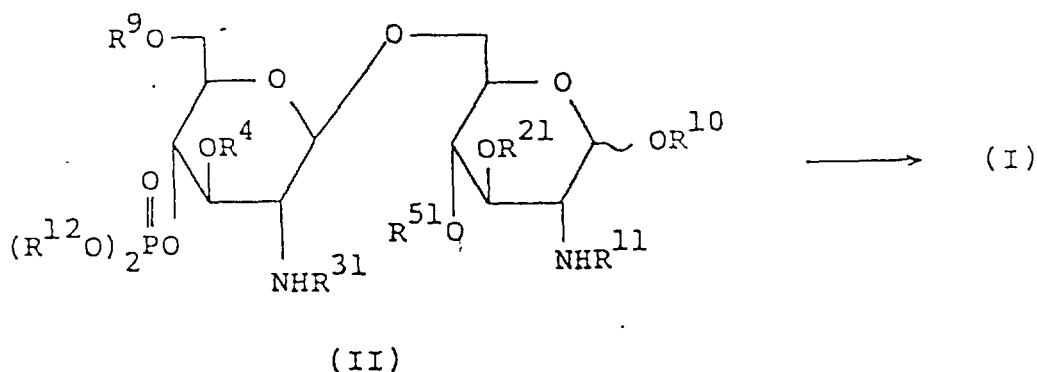
um dos símbolos R^1 , R^2 , R^3 e R^4 representa individualmente um grupo



Considera-se mais preferênciais aqueles em que o símbolo R representa um grupo $\text{ZOPO}(\text{OH})_2$ e cada um dos símbolos R^1 , R^2 , R^3 e R^4 representa um grupo $-\text{COR}^7$ ou



Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser preparados através de diversos processos de reacção. Seguidamente ilustra-se um exemplo de um desses processos.



em que o simbolo R^9 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo de protecção hidroxilo (isto é, um grupo de protecção para o grupo hidroxilo) o qual pode ser removido por redução catalítica ou por um processo idêntico; o simbolo R^{10}

representa um grupo $-P(OR^{13})_2$, $ZCOOR^{14}$, $ZOPO(OR^{13})_2$, $-CH$ $\begin{matrix} \nearrow Z^1COOR^{14} \\ \searrow Z^2COOR^{14} \end{matrix}$

ou $-CH$ $\begin{matrix} \nearrow Z^1OPO(OR^{13})_2 \\ \searrow Z^2OPO(OR^{13})_2 \end{matrix}$; cada um dos simbolos R^{11} , R^{21} e R^{31}

representa um grupo $-COR^{71}$, $-COZ^3R^{81}$, $-CO(CH_2)_{n1}$ $\begin{matrix} Q_2 & Q_1 \\ | & | \\ CH & -N & COR^{71} \end{matrix}$,

$-CO(CH_2)_{n1}$ $\begin{matrix} Q_2 & Q_1 \\ | & | \\ CH & -N & COZ^3R^{81} \end{matrix}$, $-CO(CH_2)_{n2}OCOR^{71}$, $-CO(CH_2)_{n2}OCOZ^3R^{81}$,
 $-CO(CH_2)_{n2}COR^{71}$, $-CO(CH_2)_{n2}COZ^3R^{81}$,

$-CO(CH_2)_{n2}CO(CH_2)_{n3}$ $\begin{matrix} Q_1 \\ | \\ N & COR^{71} \end{matrix}$ ou $-CO(CH_2)_{n2}CO(CH_2)_{n3}$ $\begin{matrix} Q_1 \\ | \\ N & COZ^3R^{81} \end{matrix}$;

o simbolo R^{51} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo $-CO(CH_2)_mCOOR^{16}$ ou $PO(OR^{15})_2$, em que cada um dos simbolos R^{12} e R^{13} representa um grupo de protecção fosfono o qual pode ser removido por redução catalítica; o simbolo R^{14} representa um grupo de protecção carboxilo o qual pode ser removido por redução catalítica; o simbolo o R^{71} representa um grupo alquilo possuindo entre 1 e 30 átomos de carbono o qual pode ser substituído com um ou vários grupos hidroxilo protegidos com um grupo de protecção hidroxilo; o simbolo R^{81} representa um grupo cicloalquilo possuindo entre 3 e 12 átomos de carbono o qual pode ser substituído com um ou vários grupos hidroxilo protegidos com um grupo de protecção hidroxilo; o simbolo Q_2 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono, $-CONH_2$, $-COOR^{16}$ ou

-CH₂-O-R⁹¹ em que o simbolo R¹⁶ representa um grupo de protecção carboxilo o qual pode ser removido por redução catalítica; o simbolo R¹⁵ representa um grupo de protecção fosfono o qual pode ser removido por redução catalítica; e o simbolo R⁹¹ representa um grupo de protecção hidroxilo o qual pode ser removido por redução catalítica; e os simbolos Z, Z¹, Z², Z³, Q₁, n₁, n₂, n₃ e m possuem as significações definidas antes.

O grupo de protecção carboxilo que pode ser removido por redução catalítica pode ser um grupo benzilo, etc., o qual pode ser substituído com um átomo de halogéneo, um grupo nitro, um grupo alcoxi inferior, etc.. O grupo de protecção fosfono que pode ser removido por redução catalítica pode ser um grupo fenilo, um grupo benzilo, etc. podendo qualquer desses grupos ser substituído com um átomo de halogéneo, um grupo nitro, um grupo alcoxi inferior, etc.. O grupo de protecção hidroxilo pode ser qualquer grupo seleccionado entre aqueles que são removíveis por redução catalítica tais como um grupo benzilo, etc., o qual pode ser substituído com um átomo de halogéneo um grupo nitro, um grupo alcoxi inferior, etc., um grupo tricloroetoxicarbonilo, um grupo tricloro-t-butoxicarbonilo, etc..

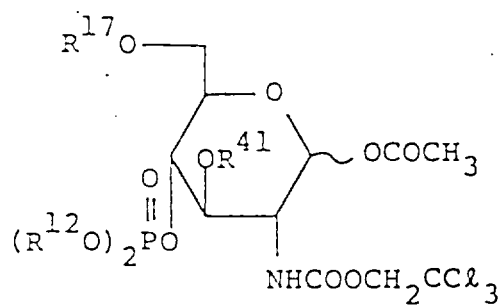
De acordo com o processo descrito antes efectua-se a redução catalítica de um composto de fórmula geral (II) num solvente inerte, por exemplo, tetra-hidrofurano, metanol, etanol, ácido acético, água ou uma mistura desses solventes, etc., em atmosfera de hidrogénio e em presença de um catalisador tal como o negro de paládio, o paládio-em-carvão, o dióxido de platina, etc., para desse modo remover os grupos de protecção. Se desejado é possível purificar o produto por cromatografia sobre gel de silica ou recorrendo a uma técnica semelhante. A reacção de redução pode ser efectuada

geralmente a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente (0 a 30°C) e 60°C durante um período de tempo variável entre 1 e 12 horas. As quantidades de solvente e de catalisador que se utiliza não são particularmente limitadas.

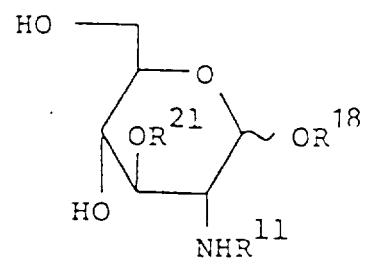
Nos casos em que se utiliza um composto de fórmula geral (II) em que os símbolos R^{11} , R^{21} ou R^{31} representam grupos que neles contêm um grupo de protecção hidroxilo, esse grupo de protecção é preferencialmente um grupo que possa ser removido por redução catalítica.

É possível obter um sal de fórmula geral (I) por adição da quantidade necessária de uma base a esse composto, esperando-se depois que ocorra a sedimentação e procedendo-se à liofilização ou recorrendo a técnicas idênticas.

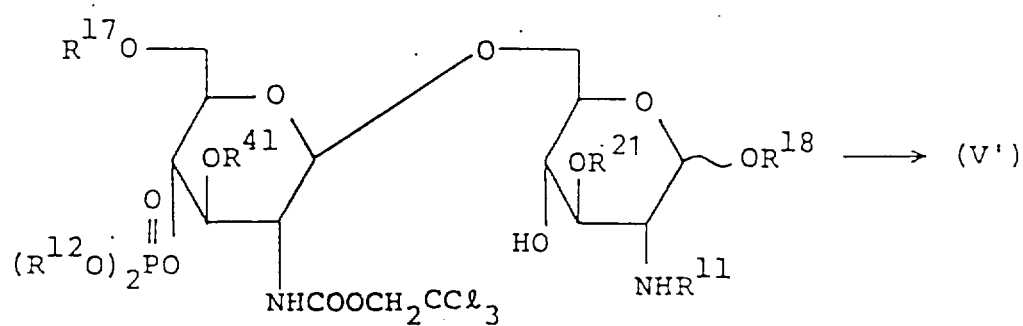
O processo para a preparação do composto inicial representado pela fórmula geral (II) pode ser adequadamente seleccionado consoante o tipo de substituintes representados pelos símbolos R^{10} e R^{51} , conforme adiante ilustrado.



(IV)



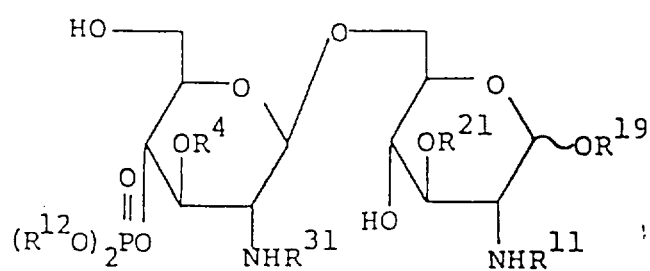
(III)



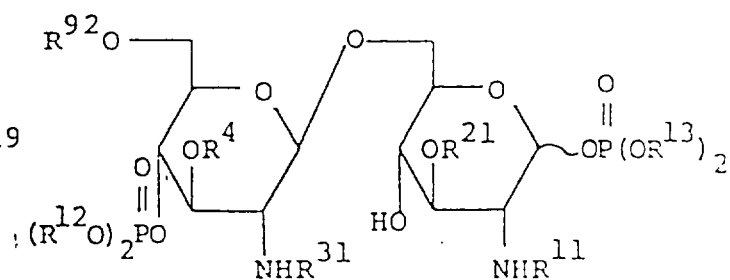
(V)

(A)

(B)

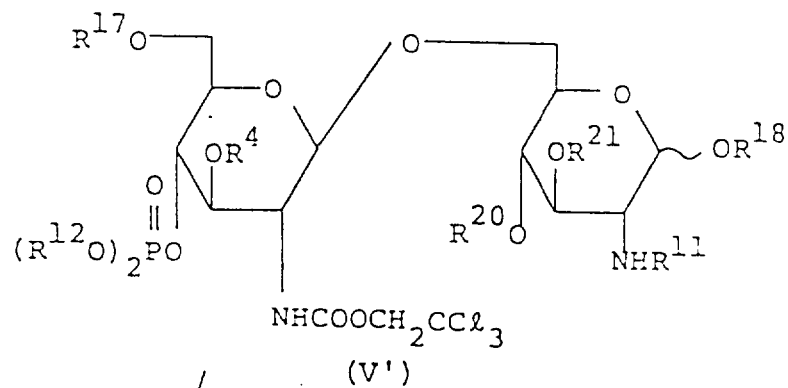


(IIA)

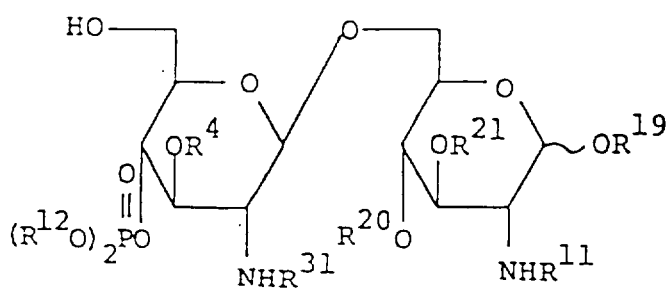
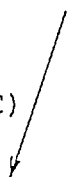


(IIB)

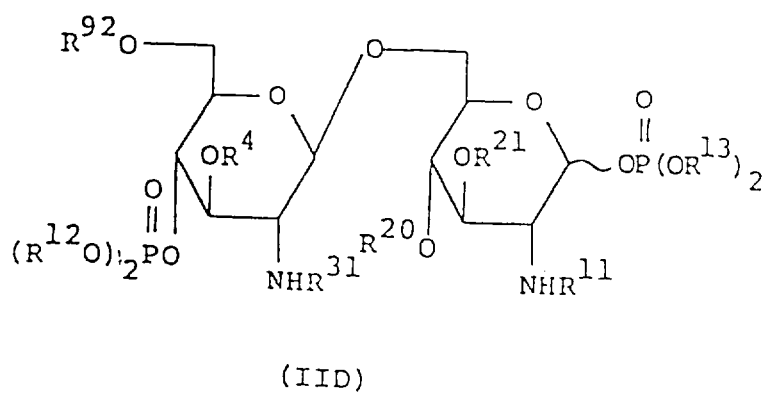
(V)



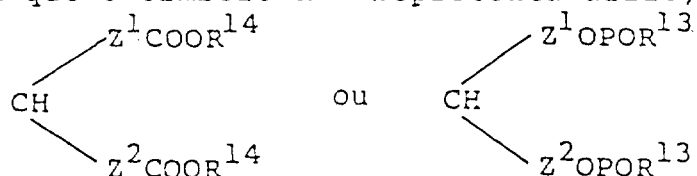
(C)



(D)



em que o simbolo R^{18} representa alilo, $ZCOOR^{14}$, $ZOPO(OR^{13})_2$,



; o simbolo R^{17}

representa um grupo de protecção hidroxilo; o simbolo R^{41}

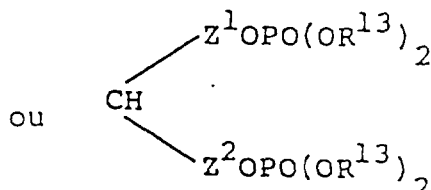
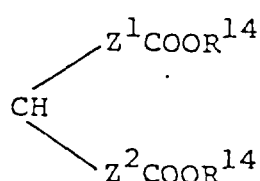
representa um grupo $-COR^{71}$, $-\text{COZ}^3R^{81}$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{n1}\overset{Q_2}{\underset{|}{\text{CH}}}\overset{Q_1}{\underset{|}{\text{N}}}\text{COR}^{71}$,

$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{n1}\overset{Q_2}{\underset{|}{\text{CH}}}\overset{Q_1}{\underset{|}{\text{N}}}\text{COZ}^3R^{81}$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{n2}\text{OCOR}^{71}$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{n2}\text{OCOZ}^3R^{81}$,

$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{n2}\text{COR}^{71}$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{n2}\text{COZ}^3R^{81}$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{n2}\text{CO}(\text{CH}_2)_{n3}\overset{Q_1}{\underset{|}{\text{N}}}\text{COR}^{71}$

ou $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{n2}\text{CO}(\text{CH}_2)_{n3}\overset{Q_1}{\underset{|}{\text{N}}}\text{COZ}^3R^{81}$;

o simbolo R^{19} representa $ZCOOR^{14}$, $ZOPO(OR^{13})_2$,



; o simbolo

R^{20} representa um grupo $-\text{CO}(\text{CH}_2)\text{COOR}^{16}$ ou $\text{PO}(\text{OR}^{15})_2$; o

simbolo R^{92} representa um grupo de protecção hidroxilo susceptível de ser removido por redução catalítica; e os

simbolos R^{11} , R^{21} , R^{31} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{71} , R^{81} , Z , Z^1 , Z^2 , Z^3 , $n1$, Q_2 , Q_1 , $n2$, $n3$ e m possuem as significações

definidas antes.

Mais especificamente, dissolve-se um composto de fórmula geral (IV) num solvente inerte (por exemplo, cloreto de metileno, ácido acético, etc., utilizados isoladamente ou sob a forma de uma mistura) contendo ácido bromídrico gasoso e depois deixa-se decorrer a reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura ambiente durante um

período de tempo compreendido entre algumas dezenas de minutos e 24 horas aproximadamente para desse modo substituir o grupo acetilo na posição 1 do radical açúcar por um átomo de bromo. O composto resultante substituído por um átomo de bromo é então dissolvido num solvente anidro, de preferência, o cloreto de metileno, o clorofórmio, etc., e depois efectua-se a sua condensação com o composto de fórmula geral (III) em presença de um ou de vários compostos seleccionados entre cianeto de mercúrio (II), brometo de mercúrio, carbonato de prata, óxido de prata, perclorato de prata, nitrato de mercúrio (II), etc. e em presença de um agente de desidratação, por exemplo, o sulfato de cálcio anidro, etc., a uma temperatura compreendida aproximadamente entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo durante um período variável entre várias horas e 2 dias, obtendo-se consequentemente um composto de fórmula geral (V).

Depois faz-se reagir o composto resultante com um composto de fórmula geral $X-R^{20}$, em que o simbolo X representa um átomo de halogéneo, num solvente orgânico, por exemplo, cloreto de metileno, clorofórmio, acetonitrilo, tetra-hidrofurano, etc., em presença de uma base orgânica, por exemplo, piridina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, etc., ou faz-se reagir com um composto de fórmula geral $HO-R^{20}$ utilizando um catalisador tal como a diciclo-hexil-carbo-di-imida e em presença de 4-dimetilaminopiridina para proporcionar um composto de fórmula geral (V').

Os compostos representados pelas fórmulas (IIA) a (IID), isto é, os compostos iniciais de fórmula geral (II), podem ser então sintetizados a partir dos correspondentes compostos de fórmulas gerais (V) e (V') assim obtidos através dos seguintes processos de reacção (A) a (D).

Processo de Reacção (A):

Com o composto de fórmula geral (V) em que qualquer dos símbolos R^{18} ou R^{19} possui as significações definidas antes prepara-se uma solução ou uma suspensão em ácido acético e adiciona-se-lhe pó de zinco para efectuar a reacção removendo-se consequentemente o grupo de protecção amino da posição 2' e o radical R^{17} . O composto resultante liberto do grupo de protecção é então condensado com o composto de fórmula geral R^{31} -OH em conformidade com um processo vulgarmente utilizado na síntese dos peptidos para se preparar um composto de fórmula geral (IIA).

A remoção do grupo de protecção efectua-se geralmente à temperatura ambiente durante um período de tempo compreendido entre várias dezenas de minutos e 24 horas. A reacção de condensação pode ser efectuada recorrendo a um método da carbo-di-imida, pelo método de Eintopf, por um método com um ester activado e por métodos semelhantes.

Na reacção anteriormente descrita para a remoção dos grupos de protecção é preferível que o simbolo R^{17} represente um grupo tricloroetoxicarbonilo ou um grupo tricloro-t-butoxicarbonilo, isto é, um grupo de protecção para um grupo hidroxilo. No caso de o simbolo R^{41} representar um grupo que possua um grupo de protecção hidroxilo na sua molécula, então esses mesmos grupos são preferíveis como grupos de protecção hidroxilo.

Processo de Reacção (B):

Trata-se um composto de fórmula geral (V) em que o simbolo R^{18} representa um grupo alilo tal como descrito no Processo de Reacção (A) para a remoção do grupo

representado pelo simbolo R^{17} e depois efectua-se a ligação do grupo representado pelo simbolo R^{31} ao grupo amino situado na posição 2'. Depois de se proteger o grupo hidroxilo situado na posição 6' com um grupo de protecção susceptível de ser removido por redução catalítica, faz-se reagir o composto com um complexo de irídio, por exemplo, hexafluorofosfato de 1,5-ciclo-octadieno-bis(metildifenilfosfina)-irídio, etc., seguindo-se uma reacção de hidrólise para a remoção do grupo alilo. Depois faz-se reagir o composto resultante com $\text{ClP}(\text{OR}^{13})_2$ para proporcionar um composto de fórmula geral (IIB).

A protecção do grupo hidroxilo situado na posição 6' pode ser efectuada, por exemplo, por reacção com cloreto de benziloximetilo num solvente orgânico, por exemplo, clorofórmio anidro, cloreto de metileno anidro, etc., em presença de uma base orgânica, por exemplo, piridina, di-isopropil-etil-amina, etc., à temperatura ambiente durante um período de tempo variável entre 1 e 2 dias. A reacção de protecção também pode ser efectuada utilizando tricloro-acetimidato de benzilo em presença de ácido trifluoro-metano-sulfónico a uma temperatura próxima de 0°C.

A remoção do grupo alilo efectua-se normalmente por reacção com o complexo de irídio referido antes num solvente orgânico, por exemplo, cloreto de metileno, clorofórmio, tetra-hidrofurano, etc., a uma temperatura próxima de 50°C durante um período de tempo variável aproximadamente entre 10 minutos e 3 horas e adicionando depois à mmistura de reacção uma determinada quantidade de água e de iodo para efectuar a hidrólise, à temperatura ambiente e durante um período de tempo variável entre 5 e 30 minutos.

A reacção entre o composto isento de grupos alilo e o composto de fórmula geral $\text{ClP}(\text{OR}^{13})_2$ efectua-se normalmente num solvente aprótico anidro, por exemplo, tetra-hidrofurano anidro, em presença de butil-lítio, a uma temperatura compreendida aproximadamente entre -50°C e 50°C durante várias dezenas de minutos.

Processo de Reacção (C):

É possível preparar um composto de fórmula geral (IIC) submetendo um composto de fórmula geral (V') às mesmas reacções descritas no Processo de Reacção (A).

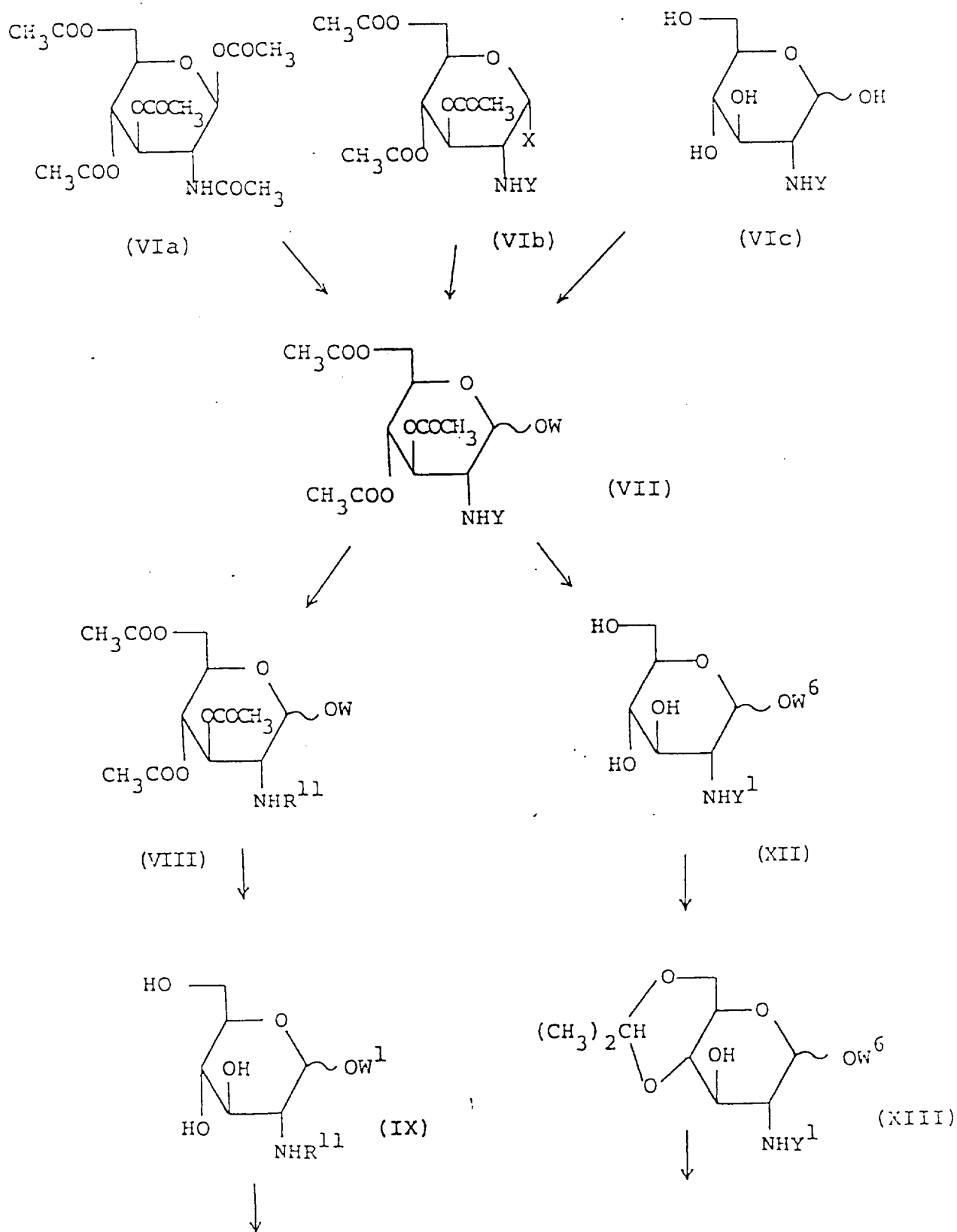
Processo de Reacção (D):

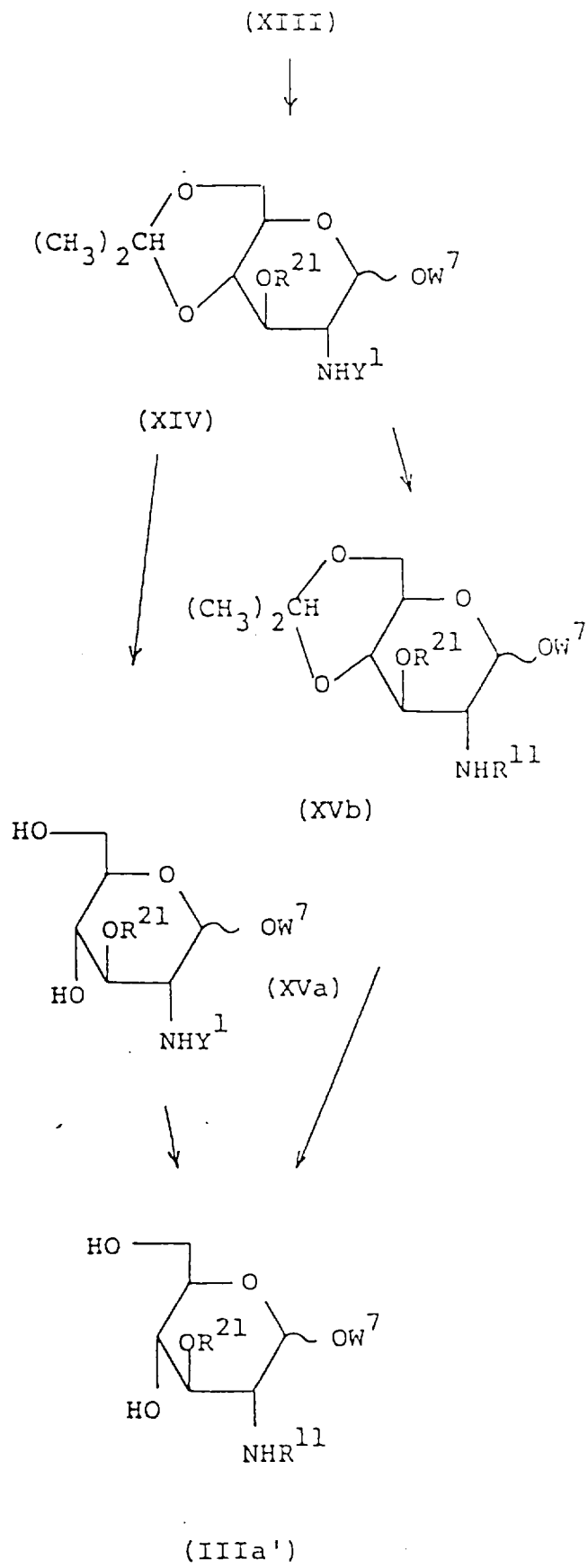
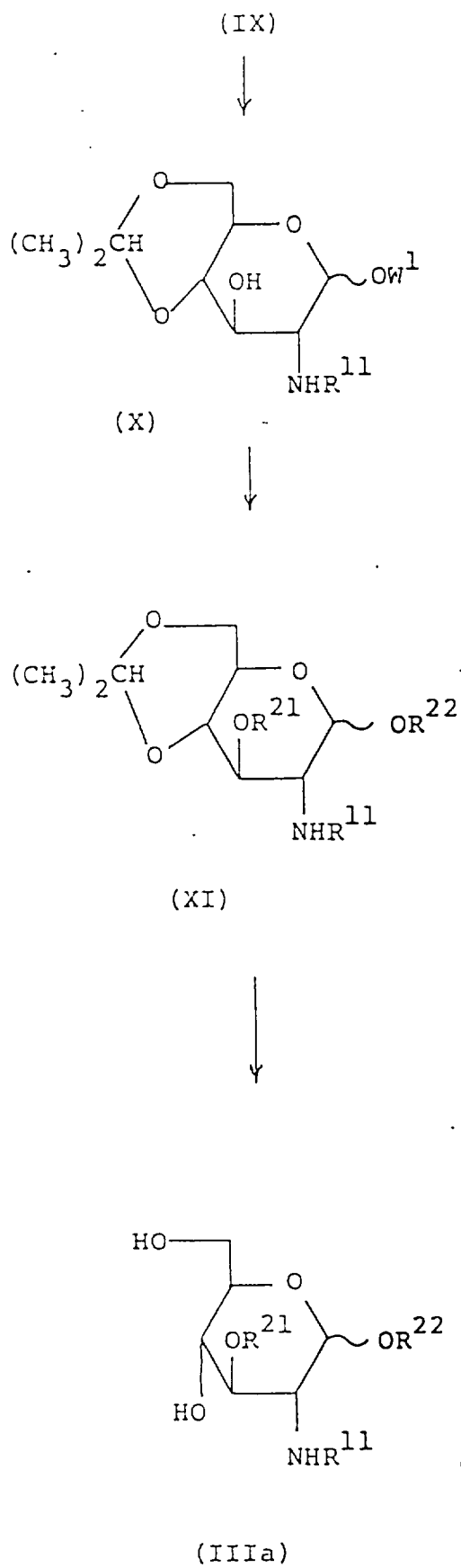
É possível preparar um composto de fórmula geral (IID) submetendo um composto de fórmula geral (V') às mesmas reacções descritas no Processo de Reacção (B).

O composto de fórmula geral (IV) utilizado como material de partida no processo anteriormente ilustrado pode ser sintetizado em conformidade com processos conhecidos ou em conformidade com o processo descrito no Pedido de Patente Japonesa (OPI) nº 53295/86.

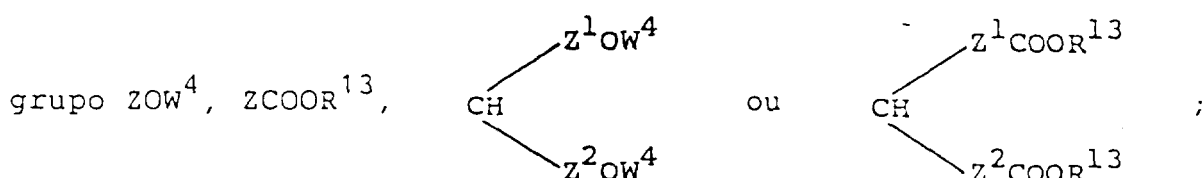
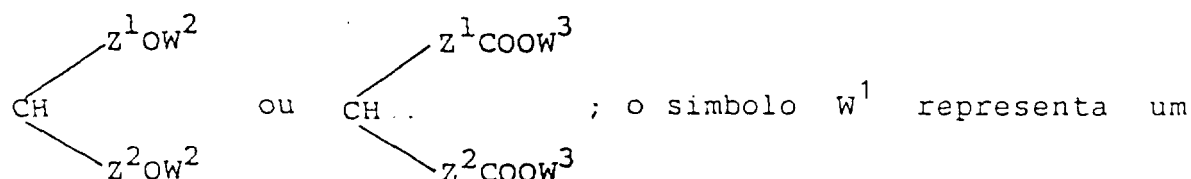
O composto de fórmula geral (III), que constitui o outro composto de partida necessário no processo, pode ser preparado através dos Processos de Reacção (a) ou (b) a seguir descritos, seleccionados em conformidade com o tipo de substituinte representado pelo símbolo R^{18} .

Processo de Reacção (a)

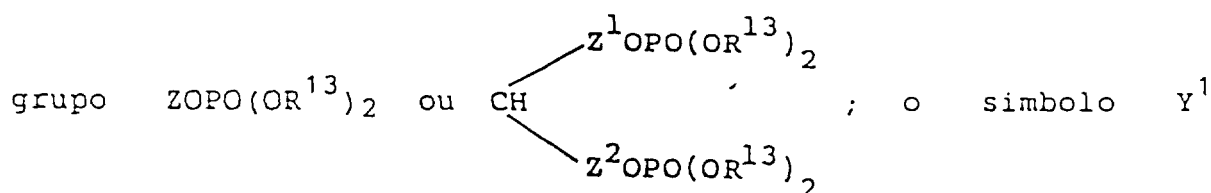
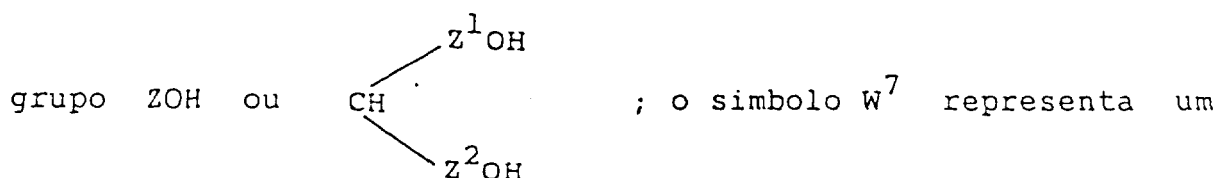
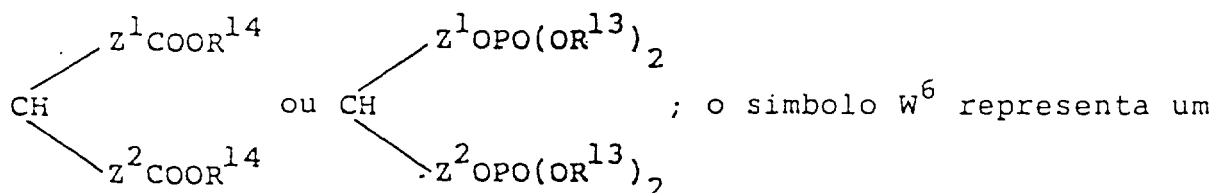




em que o simbolo X representa um átomo de halogéneo; o simbolo Y representa um grupo acilo inferior, um grupo tricloroetoxicarbonilo ou um grupo tricloro-t-butoxicarbonilo; o simbolo W representa um grupo ZO^2 , $ZCOOW^2$,



o simbolo R^{22} representa um grupo $ZOPO(OR^{13})_2$, $ZCOOR^{14}$,



representa um grupo tricloroetoxicarbonilo ou um grupo tricloro-t-butoxicarbonilo; o simbolo W^2 representa um grupo acetilo, um grupo benzoilo, um grupo benzilo ou um grupo p-clorobenzilo; o simbolo W^3 representa um grupo alquilo possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono ou um grupo de protecção carboxilo susceptível de ser removido por redução catalítica; o simbolo W^4 representa um átomo de hidrogénio, um

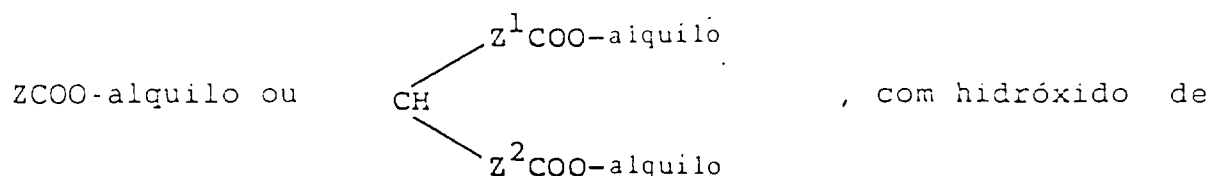
grupo benzilo ou um grupo p-clorobenzilo; e os símbolos R^{11} , R^{21} , R^{13} , R^{14} , Z, Z^1 e Z^2 possuem as significações definidas antes.

É possível preparar um composto de fórmula geral (VII) fazendo reagir um composto de fórmula geral (VIa) com um composto de fórmula geral WOH em presença de um ácido de Lewis ou efectuando a condensação de um composto de fórmula geral (VIb) com um composto de fórmula geral WOH em presença de cianeto de mercúrio (II), carbonato de prata, brometo de mercúrio, perclorato de prata ou nitrato de mercúrio (II), ou utilizando uma sua mistura. O composto de fórmula geral (VII) em que o símbolo W representa um grupo ZO-acetilo pode ser obtido fazendo reagir um composto de fórmula geral (VIc) com um composto de fórmula geral HOZOH em presença de ácido clorídrico, ácido p-tolueno-sulfónico, etc., seguindo-se uma reacção de acetilação.

Trata-se um composto de fórmula geral (VII) em que o símbolo Y representa um grupo acilo inferior com um reagente de Meerwein, ou trata-se um composto de fórmula geral (VII) em que o símbolo Y representa um grupo tricloroetoxicarbonilo ou tricloro-t-butoxicarbonilo com pó de zinco em presença de ácido clorídrico, ácido acético, etc., para dessa forma se remover o grupo de protecção do grupo amino situado na posição 2. Depois efectua-se a condensação do composto resultante com um composto de fórmula geral $R^{11}OH$ em conformidade com um método em que se utiliza um cloreto de ácido, ou pelo método em que se utiliza uma carbo-di-imida ou pelo método de Eintopf ou ainda pelo método de um ester activado para proporcionar um composto de fórmula geral (VIII).

Efectua-se a hidrólise de um composto de fórmula

geral (VIII) em que o simbolo W representa um grupo

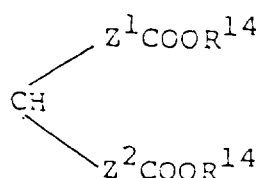


sódio, etc., para se remover os grupos acilo e alquilo e depois faz-se reagir o composto resultante com um composto de fórmula geral X-R^{14} em presença de uma amina orgânica, por exemplo, trietilamina, para se preparar um composto de fórmula geral (IX). Efectua-se a hidrólise de um composto de fórmula geral (VIII) em que o simbolo W possui outras significações utilizando amónia aquosa, etc., para proporcionar um composto de fórmula geral (IX).

Os grupos hidroxilo situados nas posições 4 e 6 do composto de fórmula geral (IX) são protegidos utilizando-se isopropilideno para proporcionar um composto de fórmula geral (X).

Efectua-se a condensação de um composto de fórmula geral (X) em que o simbolo W^1 representa um grupo Z-O-benzilo ou ZO-p-clorobenzilo com um composto de fórmula geral $\text{R}^{21}\text{-OH}$ e depois efectua-se a redução catalítica do composto resultante para proporcionar um composto em que o simbolo W^1 representa o grupo de fórmula geral ZOH. Depois faz-se reagir o composto resultante com um composto de fórmula geral $\text{X-PO(OR}^{13})_2$ em presença de uma amina orgânica, por exemplo, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, piridina, etc., para proporcionar um composto de fórmula geral (XI).

Efectua-se a condensação do composto de fórmula geral (X) em que o simbolo W^1 representa o grupo ZCOOR^{14} ou

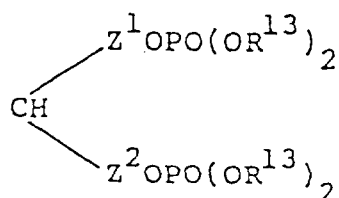


com um composto de fórmula geral $\text{R}^{21}\text{-OH}$

para proporcionar um composto de fórmula geral (XI).

É possível obter um composto de fórmula geral (IIIa) efectuando a hidrólise do composto assim preparado de fórmula geral (XI) em ácido acético contendo água, por exemplo, uma solução aquosa de ácido acético numa proporção variável entre 50 e 90% em peso ou tratando esse composto com uma solução de ácido p-tolueno-sulfónico em metanol, em etanol, em água ou com uma sua mistura.

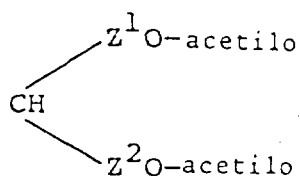
É possível preparar um composto de fórmula geral (IIIa) em que o simbolo R^{22} representa um grupo $\text{ZOPO}(\text{OR}^{13})_2$ ou



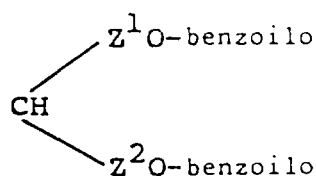
, isto é, um composto de fórmula geral

(IIIa') conforme se descreve a seguir.

Trata-se um composto de fórmula geral (VII) em que o simbolo W representa um grupo ZO-acetilo, ZO-benzoilo,



ou



, e o

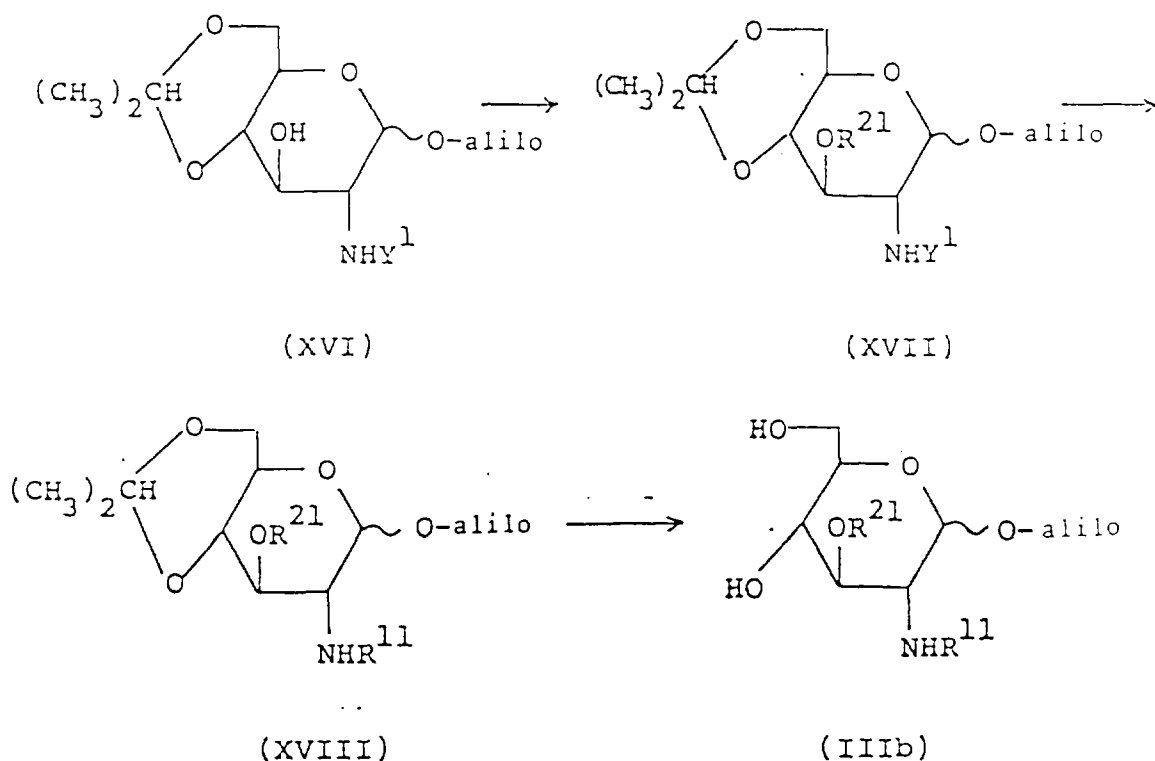
simbolo Y representa um grupo tricloroetoxicarbonilo ou tricloro-t-butoxicarbonilo com uma solução aquosa de amónia para proporcionar um composto de fórmula geral (XII) o qual é depois protegido com isopropilideno para proporcionar um

composto de fórmula geral (XIII). Efectua-se a condensação do composto resultante com um composto de fórmula geral $XPO(OR^{13})_2$ e depois com um composto de fórmula geral $R^{21}OH$ para proporcionar um composto de fórmula geral (XIV). Remove-se o grupo isopropilideno do composto resultante por um processo idêntico ao anteriormente descrito para proporcionar um composto de fórmula geral (XVa).

Remove-se o radical representado pelo simbolo Y^1 do composto de fórmula geral (XVa) por um processo idêntico ao anteriormente descrito e depois efectua-se a condensação do composto resultante com um composto de fórmula geral $R^{11}OH$ para proporcionar um composto de fórmula geral (IIIa'). É possível preparar um composto de fórmula geral (XVb) removendo o grupo representado pelo simbolo Y^1 do composto de fórmula geral (XIV) por um processo idêntico ao anteriormente descrito e efectuando depois a condensação do composto resultante com o composto de fórmula geral $R^{11}OH$. Depois remove-se o grupo isopropilideno desse composto por um processo idêntico ao anteriormente descrito para proporcionar um composto de fórmula geral (IIIa').

Também é possível obter um composto de fórmula geral (IIIa') em que os simbolos R^{11} e R^{21} possuem as mesmas significações efectuando a remoção dos grupos representados pelo simbolo Y^1 do composto de fórmula geral (XIII) e efectuando a condensação do composto resultante com um ácido gordo, seguindo-se a remoção do grupo isopropilideno.

Processo de Reacção (b):



em que os símbolos Y^1 , R^{21} e R^{11} possuem as significações definidas antes.

Efectua-se a condensação de um composto de fórmula geral (XVI) com um composto de fórmula geral $R^{21}OH$ para proporcionar um composto de fórmula geral (XVII). Depois de se ter removido o grupo representado pelo simbolo Y^1 por um processo idêntico ao anteriormente descrito, efectua-se a condensação do correspondente composto com um composto de fórmula geral $R^{11}OH$ para proporcionar um composto de fórmula geral (XVIII). Depois remove-se o grupo isopropilideno do composto de fórmula geral (XVIII) por um processo idêntico ao anteriormente descrito para proporcionar um composto de fórmula geral (IIIb).

Os compostos em conformidade com a presente

invenção exibem actividade anti-tumor igual ou eventualmente superior à do composto A e possuem uma toxicidade notavelmente inferior quando se efectua a comparação com o composto A. Em consequência, os compostos da presente invenção constituem agentes anti-tumor de características e qualidade superiores.

A presente invenção é seguidamente ilustrada mais pormenorizadamente tomando-se como referência os Exemplos de Referência, os Exemplos e os Exemplos de Ensaio mas faz-se observar que não constituem qualquer limitação do âmbito e espírito da presente invenção. Nesses Exemplos todas as percentagens são calculadas em peso salvo quando especificado de outro modo.

EXEMPLO 1 DE REFERÊNCIA

- 1) Preparação de 2-acetoxietil-3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-(2,2,2,-triclouroetoxicarbonilamino)- α -D-glicopiranosido.

A uma quantidade de 5.00 g de 2-desoxi-2-(2,2,2,-triclouroetoxicarbonilamina)-D-glicose adicionou-se 5.0 ml de etileno-glicol e 0.5 ml de dioxano contendo gás de ácido clorídrico e depois agitou-se a mistura durante 4 horas sob aquecimento à temperatura de 90°C. Após arrefecimento com gelo/água adicionou-se à mistura de reacção uma quantidade de 75 ml de piridina e depois 30.6 g de anidro acético, e a seguir agitou-se. Decorridos 20 minutos de agitação aqueceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e manteve-se sob agitação durante mais 16 horas. Verteu-se a mistura de reacção em 350 ml de gelo/água e agitou-se. Recolheu-se por filtração o sólido precipitado e lavou-se com água.

Dissolveu-se em clorofórmio o sólido resultante,

lavou-se sucessivamente com uma solução de ácido clorídrico 1N e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida e deixou-se o resíduo recrystalizar a partir de etanol para proporcionar uma quantidade de 4.96 g do composto em epígrafe com o aspecto de prismas incolores.

Ponto de fusão: 138 - 140°C.

$[\alpha]_D^{25}$: +74.0° (c=1.2, clorofórmio)

2) Preparação de 2-acetoxietil-3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-tetradecanoilamino- α -D-glicopiranosido

Em 60 ml de ácido acético dissolveu-se uma quantidade de 4.96 g do composto obtido no passo 1) anterior e adicionou-se-lhe 7 g de zinco em pó em pequenas porções à temperatura ambiente sob agitação. Manteve-se em agitação durante 1 hora e depois removeu-se por filtração quaisquer substâncias insolúveis. Por destilação sob pressão reduzida removeu-se o solvente do filtrado, adicionou-se tolueno ao resíduo e depois removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em dioxano e depois adicionou-se à solução dioxano contendo gás de ácido clorídrico. Removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida e secou-se o resíduo.

Dissolveu-se o produto oleoso resultante em 70 ml de cloreto de metileno anidro e adicionou-se à solução uma quantidade de 2.88 ml de N-metil-morfolina e 3.24 g de cloreto de tetradecanoilo sob arrefecimento com gelo e a seguir manteve-se sob agitação durante 1 hora. A essa mistura de reacção adicionou-se uma quantidade de 10 ml de metanol. Após

agitação à temperatura ambiente durante 10 minutos diluiu-se a mistura de reacção com clorofórmio, lavou-se sucessivamente com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1N e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Destilou-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura constituída por benzeno e por acetato de etilo na proporção de 9/1 (v/v) e depois na proporção de 1/1 (v/v) para proporcionar uma quantidade de 4.77 g do composto em epígrafe com o aspecto de um produto oleoso incolor.

3) Preparação de 2-hidroxietil-2-desoxi-2-tetradecanoil-amino- α -D-glicopiranosido

Em 80 ml de metanol absoluto dissolveu-se uma quantidade de 4.77 g do composto obtido no passo 2) anterior e à solução obtida adicionou-se uma solução de metanol contendo 9 mmol de metilato de sódio, sob arrefecimento com gelo, e depois agitou-se à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se tetra-hidrofurano para dissolver o precipitado, neutralizou-se a solução com uma resina de permuta de iões fortemente ácida "Dowex-50" (tipo H⁺) e depois filtrou-se a resina. Por destilação sob pressão reduzida removeu-se o solvente do filtrado. Lavou-se o resíduo com eter dietílico e depois filtrou-se para proporcionar uma quantidade de 3.02 g do composto em epígrafe no estado sólido e de cor branca. A recristalização a partir de uma mistura constituída por etanol e por água proporcionou um produto purificado cujo ponto de fusão varia entre 158 e 160°C.

$[\alpha]_D^{25}$: +8.21° [c=0.8, tetra-hidrofurano: água = 4:1 (v/v)]

4) Preparação de 2-hidroxi-etil-2-desoxi-4,6-O-isopropilideno-
-2-tetradecanoilamino- α -D-glicopiranosido

Em 20 ml de dimetil formamida dissolveu-se uma quantidade de 0.87 g do composto obtido no passo 3) anterior e 0.62 g de 2,2-dimetoxipropano e depois adicionou-se à solução obtida uma quantidade de 38 mg de mono-hidrato do ácido p-tolueno-sulfônico à temperatura ambiente e depois agitou-se durante 1.5 horas. Após neutralização com uma solução aquosa a 5% de hidrogeno-carbonato de sódio removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo, lavou-se sucessivamente com água e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura na proporção de 19/1 (v/v) constituída por clorofórmio e por acetona e depois utilizou-se uma mistura na proporção de 19/1 (v/v) constituída por clorofórmio e por metanol para proporcionar uma quantidade de 0.78 g do composto em epígrafe com o aspecto de um produto oleoso viscoso e incolor.

5) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-4,6-O-
-isopropilideno-2-tetradecanoilamino- α -D-glicopiranosido

Em 15 ml de cloreto de metileno anidro dissolveu-se uma quantidade de 0.77 g do composto obtido no passo 4) anterior e à solução obtida adicionou-se uma quantidade de 0.48 g de fosforocloridato de difenilo, 0.19 ml de piridina e 0.30 g de dimetilaminopiridina sob arrefecimento com gelo. Após agitação durante 1 hora deixou-se a mistura arrefecer para a temperatura ambiente e manteve-se sob agitação durante mais 1 hora. A essa mistura de reacção adicionou-se 0.17 g

de fosforocloridato de difenilo e manteve-se ainda sob agitação durante 30 minutos. A essa mistura de reacção adicionou-se 3 ml de metanol. Após agitação durante breves momentos removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura na proporção de 19/1 (v/v) constituída por clorofórmio e por acetona para proporcionar uma quantidade de 0.81 g do composto em epígrafe com o aspecto de um óleo viscoso e incolor.

6) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-tetradecanoilamino- α -D-glicopiranosido

Em 5 ml de cloreto de metileno anidro dissolveu-se uma quantidade de 0.51 g do composto obtido no passo 5) anterior e 0.22 g de N-dodecanoilglicina, 44 mg de dimetilaminopiridina e à solução obtida adicionou-se 0.18 g de dicitclo-hexil-carbo-di-imida sob arrefecimento com gelo. Agitou-se a mistura durante 30 minutos sob arrefecimento com gelo e depois agitou-se à temperatura ambiente durante mais 2 horas. Removeu-se por filtração as substâncias insolúveis e lavou-se o filtrado sucessivamente com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1N, com água e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida e ao resíduo obtido adicionou-se 20 ml de uma solução aquosa de ácido acético a 90% e a seguir manteve-se sob agitação durante 30 minutos enquanto se aquecia até à temperatura de 90°C. Destilou-se o solvente e depois adicionou-se tolueno ao resíduo seguindo-se a destilação para remoção do solvente. Repetiu-se, mais uma vez aquela adição de tolueno e subsequente destilação. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando

como eluente uma mistura na concentração de 19:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por acetona e depois uma mistura na concentração de 19:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por metanol para proporcionar uma quantidade de 0.51 g do composto em epígrafe com o aspecto de um produto oleoso incolor.

$[\alpha]_D^{25} : +46.2^\circ$ (c=1.1, clorofórmio)

RMN (CDCl_3), δ (ppm): 0.88 (6H, t), 1.26 (s), 2.07 (2H, t),
2.27 (2H, t), 4.84 (1H, d), 5.18 (1H, m), 7.2-7.4 (10H, m)

EXEMPLO 2 DE REFERÊNCIA

- 1) Preparação de 2-hidroxietil-2-desoxi-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- α -D-glicopiranosido

Em 6 ml de uma solução aquosa de amônia a 28% e 120 ml de metanol preparou-se uma suspensão de 5.05 g do composto preparado no Exemplo 1-1) de Referência, e depois agitou-se essa suspensão à temperatura ambiente durante 8 horas. Concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida para proporcionar uma quantidade de 3.50 g do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância semelhante a caramelo.

RMN (CDCl_3 - CD_3OD , ca. 1:1), δ (ppm): 4.78 (2H, s), 4.90 (1H, d)

- 2) Preparação de 2-hidroxietil-2-desoxi-4,6-O-isopropilideno-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- α -D-glicopiranosido

Tratou-se o composto (3.58 g) obtido no passo 1) anterior por um processo idêntico ao utilizado no Exemplo 1-4)

de Referência. À fracção resultante adicionou-se n-hexano e depois recolheu-se por filtração o precipitado que se formou para proporcionar uma quantidade de 2.78 g do composto em epígrafe com o aspecto de um pó branco.

Ponto de Fusão: 190 - 192°C

3) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-4,6-O-isopropilideno-2-(2,2,2-tricloroetoxicarboniloamino)- α -D-glicopiranosido

Tratou-se uma quantidade do composto (1.12 g) obtido no passo 2) anterior por um processo idêntico ao utilizado no Exemplo 1-5) de Referência e à fracção resultante adicionou-se éter dietílico e n-hexano. Recolheu-se por filtração o precipitado formado para proporcionar uma quantidade de 1.23 g do composto em epígrafe.

Ponto de Fusão: 121 - 124°C

$[\alpha]_D^{25}$: +46.4° (c=1.0, clorofórmio)

4) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-4,6-O-isopropilideno-3-O-tetradecanoil-2-(2,2,2-tricloroetoxicarboniloamino)- α -D-glicopiranosido

Em 10 ml de cloreto de metileno anidro dissolveu-se uma quantidade de 0.50 g do composto obtido no passo 3) anterior e adicionou-se a essa solução 0.30 ml de piridina, 0.22 g de cloreto de tetradecanoilo e 20 ml de dimetilaminopiridina e depois manteve-se sob agitação durante 2 horas. A essa mistura de reacção adicionou-se 2 ml de metanol. Depois de se ter agitado à temperatura ambiente durante um curto intervalo de tempo concentrou-se a mistura de

reacção sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente uma solução de clorofórmio contendo 2% de acetona e depois uma solução de clorofórmio contendo 5% de acetona para proporcionar uma quantidade de 0.49 g do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa incolor.

$[\alpha]_D^{25}$: +36.1° (c=1.0, clorofórmio)

5) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-2-(N-dodecanoilglicilamino)-4,6-O-isopropilideno-3-O-tetradecanoil- α -D-glicopiranosido

Em 12 ml de ácido acético dissolveu-se uma quantidade de 0.47 g do composto obtido no passo 4) anterior, e nessa solução preparou-se uma suspensão com 0.5 g de zinco em pó e depois agitou-se à temperatura ambiente durante cerca de 1.5 horas. Removeu-se por filtração qualquer substância insolúvel, lavou-se o filtrado com clorofórmio e removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em clorofórmio, lavou-se sucessivamente com uma solução aquosa de hidrogeno-carbonato de sódio a 5%, e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Destilou-se o solvente e depois dissolveu-se a substância oleosa residual em 8 ml de cloreto de metileno anidro. A essa solução adicionou-se 0.21g de N-dodecanoilglicina. À mistura adicionou-se 0.17 g de diciclo-hexil-carbo-di-imida e 32 mg de dimetilaminopiridina sob arrefecimento com gelo. Decorridos 20 minutos a temperatura da mistura de reacção atingiu o valor da temperatura ambiente e depois deixou-se a mistura reagir durante 15 horas sob agitação. Removeu-se por filtração quaisquer substâncias insolúveis e removeu-se o solvente do filtrado por destilação sob pressão reduzida. Purificou-se o

resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente clorofórmio contendo entre 2 e 10% de acetona. Tratou-se a fracção desejada com n-hexano para proporcionar uma quantidade de 0.48 g do composto em epígrafe com o aspecto de um pó branco.

Ponto de Fusão: 79 - 80°C.

$[\alpha]_D^{25}$: +28.1° (c=1.1, clorofórmio)

6) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-2-(N-dodecanoilglicilamino)-3-O-tetradecanoil- α -D-glicopiranosido

Em 20 ml de uma solução aquosa de ácido acético a 90% dissolveu-se uma quantidade de 0.45 g do composto preparado no passo 5) anterior e depois agitou-se a solução durante 30 minutos sob aquecimento à temperatura de 90°C. Removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida, adicionou-se tolueno ao resíduo e depois destilou-se sob pressão reduzida. Repetiu-se a adição de tolueno e a subsequente destilação e finalmente purificou-se o resíduo obtido por cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente clorofórmio contendo entre 5 e 10% de acetona e depois utilizando uma mistura na proporção de 19:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por metanol para proporcionar uma quantidade de 0.39 g do composto em epígrafe no estado sólido e com aspecto ceroso de cor branca.

$[\alpha]_D^{25}$: +36.1° (c=1.1, clorofórmio)

RMN (CDCl_3), δ (ppm): 0.90 (6H, t), 1.28 (s), 2.13 (2H, m),
2.36 (2H, t), 4.90 (1H, d), 7.2-7.5
(10H, m)

EXEMPLO 3 DE REFERÊNCIA

- 1) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-3-O-(N-dodecanoilglicil)-4,6-O-isopropilideno-2-(2,2,2-tricloroetoxicarboniloamino)- α -D-glicopiranosido

Em 20 ml de cloreto de metileno anidro dissolveu-se uma quantidade de 1.89 g do composto obtido no Exemplo 2-3) de Referência e a essa solução adicionou-se 0.83 g de N-dodecanoilglicina, 0.17 g de dimetilaminopiridina e 0.67 g de dicitclo-hexil-carbo-di-imida sob arrefecimento com gelo. Decorridos 30 minutos deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante 1 hora a essa temperatura. Removeu-se por filtração quaisquer substâncias insolúveis e depois concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura na proporção de 10:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por acetona para proporcionar uma quantidade de 2.80 g do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa incolor.

$[\alpha]_D^{25}$: +32.2° (c=0.8, clorofórmio)

- 2) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-[6-(octanoilamino)hexanoilamino]- α -D-glicopiranosido

Em 10 ml de ácido acético dissolveu-se uma quantidade de 0.71 g do composto obtido no passo 1) anterior e a essa solução adicionou-se 0.5 g de zinco em pó, à temperatura ambiente e sob agitação. Após 2 horas de agitação removeu-se por filtração quaisquer substâncias insolúveis, lavou-se o filtrado com clorofórmio e destilou-se o solvente. Dissolveu-se o resíduo em clorofórmio e lavou-se

sucessivamente com uma solução aquosa de hidrogeno-carbonato de sódio a 5% e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida para proporcionar um produto oleoso.

Em experiência separada dissolveu-se uma quantidade de 0.26 g de ácido 6-(octanoilamino)capróico em 7ml de tetra-hidrofurano anidro e a essa solução adicionou-se 0.16 g de 1-hidroxibenzotriazol e 0.21 g de diciclo-hexil-carbo-di-imida sob arrefecimento com gelo. Deixou-se a temperatura do liquido variar gradualmente até à temperatura ambiente e agitou-se a mistura durante 3 horas. Removeu-se por filtração quaisquer substâncias insolúveis precipitadas. Combinou-se o filtrado com o produto oleoso anteriormente preparado sob arrefecimento com gelo e depois deixou-se aquecer até à temperatura ambiente e a essa temperatura agitou-se a mistura durante 4 horas. Destilou-se o solvente e adicionou-se ao resíduo 20 ml de uma solução aquosa de ácido acético a 90%. Agitou-se a mistura durante 20 minutos sob aquecimento até à temperatura de 90°C. Destilou-se o solvente e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de silica utilizando sucessivamente como eluentes uma mistura na proporção de 10:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por acetona, uma mistura na proporção de 20:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por metanol e uma mistura na proporção de 10:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por metanol para proporcionar uma quantidade de 0.56 g do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância cerosa incolor.

$[\alpha]_D^{25}$: +31.2° (c=1.1, clorofórmio)

RMN (CDCl₃), δ (ppm): 0.88 (6H, t), 2.0-2.4 (6H, m), 4.85 (1H, d), 7.2-7.4 (10H, m)

EXEMPLO 4 DE REFERÊNCIA

Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-3-O-(N-dodecanoil-N-metilglicil)-2-[(N-dodecanoil-N-metil-glicil)amino]- α -D-glicopiranosido

Em 10 ml de ácido acético dissolveu-se uma quantidade de 1.00 g do composto obtido no Exemplo 2-3) de Referência e a essa solução adicionou-se 0.5 g de zinco em pó à temperatura ambiente e sob agitação. Manteve-se a agitação durante mais 2.5 horas e removeu-se por filtração quaisquer substâncias insolúveis. Lavou-se o filtrado com clorofórmio e removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em clorofórmio, lavou-se sucessivamente com uma solução aquosa de hidrogeno-carbonato de sódio a 5% e com uma solução aquosa saturada com cloreto de sódio e depois secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida e depois dissolveu-se a substância oleosa residual e 1.21 g de N-dodecanoil-N-metilglicina numa quantidade de 10 ml de cloreto de metileno anidro. A essa solução adicionou-se 90 mg de dimetilaminopiridina e 0.92 g de diciclo-hexil-carbo-di-imida sob arrefecimento com gelo. Após aquecimento até à temperatura ambiente, agitou-se a mistura durante 3 horas. Removeu-se por filtração quaisquer substâncias insolúveis precipitadas e depois concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Purificou-se a substância oleosa residual por cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando sucessivamente como eluente uma mistura na proporção de 9:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por acetona e depois uma mistura na proporção de 19:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por metanol para proporcionar uma substância oleosa. Dissolveu-se a substância oleosa resultante em 40 ml de uma solução aquosa de ácido acético a 90% e depois agitou-se

durante 30 minutos sob aquecimento até à temperatura de 90°C. Removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida e depois purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de clorofórmio e de metanol na proporção de 50:1 (v/v) e depois na proporção de 20:1 (v/v) para proporcionar uma quantidade de 0.87 g do composto em epígrafe com o aspecto de um produto oleoso.

$[\alpha]_D^{25}$: +34.9° (c=1.0, clorofórmio)

RMN (CDCl_3), δ (ppm): 0.89 (6H, t), 1.28 (s), 2.36 (4H, m), 2.84 e 3.00 (total 3H, s cada um), 3.13 e 3.15 (total 3H, s cada um), 4.45 (2H, m), 4.87 (1H, d), 7.2-7.4 (10H, m)

EXEMPLO 5 DE REFERÊNCIA

- 1) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-3-O-tetradecanoil-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- α -D-glicopiranosido

Em 15 ml de cloreto de metileno anidro dissolveu-se uma quantidade de 0.50 g do composto obtido no Exemplo 2-3) de Referência e 0.22 g de ácido tetradecanóico e a essa solução adicionou-se 0.12 g de dimetilaminopiridina e 0.20 g de diciclo-hexil-carbo-di-imida sob arrefecimento com gelo. Deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante 2 horas. Removeu-se por filtração quaisquer substâncias insolúveis precipitadas e depois concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Purificou-se a substância oleosa residual submetendo-a a cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura na proporção

de 10:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por acetona para proporcionar uma substância oleosa. Dissolveu-se a substância oleosa resultante em 10 ml de uma solução aquosa de ácido acético a 90% e depois agitou-se durante 25 horas sob aquecimento até à temperatura de 90°C. Removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura na proporção de 10:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por acetona e depois uma mistura na proporção de 10:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por metanol para proporcionar uma quantidade de 0.61 g de um produto oleoso.

$[\alpha]_D^{25}$: +43.0° (c=1.2, clorofórmio)

- 2) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-2-[(N-dodecanoil-D-isoglutaminil]-3-O-tetradecanoil- α -D-glicopiranosido

Tratou-se uma quantidade do composto (0.47 g) obtido no passo 1) anterior com zinco em pó numa solução de ácido acético e depois fez-se reagir com N-dodecanoil-D-isoglutamina por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 3-2) de Referência para proporcionar uma quantidade de 0.36 g do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância cerosa e de cor branca.

$[\alpha]_D^{25}$: +38.7° (c=0.1, clorofórmio)

RMN (CDCl_3), δ (ppm): 0.88 (6H, t), 1.26 (s), 2.1-2.5 (6H, m),
4.96 (1H, d), 5.18 (1H, d), 7.2-7.5 (10 H, m)

EXEMPLO 6 DE REFERÊNCIA

- 1) Preparação de 1,3-(dietoxicarbonil)isopropil-2-desoxi-3,4,6-tri-O-acetil-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- α -D-glicopiranosido

A uma quantidade de 8.00 g de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-D-glicopiranosose adicionou-se uma solução de ácido acético arrefecida contendo 25% de ácido bromídrico à temperatura ambiente e depois agitou-se durante 1 hora. Dilui-se com clorofórmio a mistura de reacção, lavou-se sucessivamente com uma solução aquosa de hidrogeno-carbonato de sódio a 5% e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida e depois dissolveu-se o resíduo em 72 ml de cloreto de metileno anidro. A essa solução adicionou-se 8 g de sulfato de cálcio anidro, uma suspensão de 4.12 g de perclorato de prata em 40 ml de benzeno anidro e 6.24 g de 3-hidroxi-glutarato de etilo sob arrefecimento com gelo. Deixou-se a mistura atingir a temperatura ambiente durante 3 horas e depois neutralizou-se adicionando-lhe uma solução aquosa de hidrogeno-carbonato de sódio a 5%. Removeu-se por filtração quaisquer substâncias insolúveis e lavou-se o filtrado com água e depois secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Destilou-se o solvente e purificou-se o residuo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura na proporção de 30:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por acetona para proporcionar uma quantidade de 7.36 g do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa.

$[\alpha]_D^{25} : +42.8^\circ$ (c=0.7, clorofórmio)

2) Preparação de 1,3-(dietoxicarbonil)isopropil-2-desoxi-
-2-tetradecanoilamino-3,4,6-tri-O-acetil- α -D-
-glicopiranosido

Tratou-se uma quantidade do composto (4.00 g) obtido no passo 1) anterior com zinco em pó numa solução de ácido acético e depois fez-se reagir com ácido tetradecanóico por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 3-2) de Referência para proporcionar uma quantidade de 3.78 g do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa.

$[\alpha]_D^{25}$: +46.9° (c=0.16, clorofórmio)

3) Preparação de 1,3-(dibenziloxicarbonil)isopropil-2-desoxi-
-2-tetradecanoilamino- α -D-glicopiranosido

Em 30 ml de dioxano dissolveu-se uma quantidade de 1.80 g do composto obtido no passo 2) anterior e depois adicionou-se a essa solução 10 ml de água. Após o arrefecimento para a temperatura de 5°C adicionou-se a essa solução 15 ml de uma outra solução aquosa de hidróxido de potássio 1N. Após agitação durante 6 horas adicionou-se-lhe ácido clorídrico 1N para se ajustar o valor do pH para 7.5. Concentrou-se a mistura de reacção até à secagem sob pressão reduzida. Com o resíduo preparou-se uma suspensão em 100 ml de dimetilformamida e adicionou-se-lhe 1 ml de brometo de benzilo. Após agitação à temperatura de 40°C durante 3 horas, removeu-se a maior parte da dimetilformamida por destilação sob pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com benzeno e depois lavou-se essa camada de benzeno sucessivamente com uma solução aquosa de ácido cítrico a 5%, com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, com uma solução aquosa de hidrogeno-carbonato de sódio a 5% e finalmente com uma solução

4

aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida e a seguir purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura constituída por clorofórmio, por metanol e por acetona numa proporção em volume correspondente a 50:1:5 e depois numa proporção correspondente a 50:1:15 para proporcionar uma quantidade de 0.65 g do composto em epígrafe com o aspecto de um sólido ceroso e de cor branca.

$[\alpha]_D^{25}$: +13.2° (c=0.51, clorofórmio)

- 4) Preparação de 1,3-(dibenziloxicarbonil)isopropil-2-desoxi-
-2-tetradecanoilamino-4,6-O-isopropilideno-2-
-tetradecanoilamino- α -D-glicopiranosido

Em 10 ml de acetona dissolveu-se uma quantidade de 0.64 g do composto obtido no passo 3) anterior e tratou-se por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-4) de Referência para proporcionar uma quantidade de 0.54 g do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa.

$[\alpha]_D^{25}$: +3.3° (c=0.7, clorofórmio)

- 5) Preparação de 1,3-(dibenziloxicarbonil)isopropil-2-desoxi-
-3-O-tetradecanoil-2-tetradecanoilamino- α -D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-6) de Referência fez-se reagir uma quantidade de 0.48 g do composto obtido no passo 4) anterior com ácido tetradecanóico e depois aqueceu-se o produto de reacção numa solução aquosa de ácido acético a 90% para proporcionar uma quantidade de 0.53 g do composto em epígrafe no estado sólido e com um

aspecto ceroso e de cor branca.

$[\alpha]_D^{25}$: +32.8° (c=0.9, metanol)

RMN (CDCl₃), δ (ppm): 0.88 (6H, t), 1.26 (s), 4.94 (1H), 5.20 (4H, s), 7.40 (10H, s)

EXEMPLO 7 DE REFERÊNCIA

Preparação de 1,3-(dibenziloxicarbonil)isopropil-2-desoxi-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-tetradecanoilamino- α -D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-6) de Referência fez-se reagir uma quantidade de 0.60 g do composto obtido no Exemplo 6-4) de Referência com N-dodecanoilglicina e depois tratou-se o produto de reação com uma solução aquosa de ácido acético a 90% para proporcionar uma quantidade de 0.63 g do composto em epígrafe no estado sólido e com um aspecto ceroso.

$[\alpha]_D^{25}$: +36.9° (c=1.3, clorofórmio)

RMN (CDCl₃), δ (ppm): 0.89 (6H, t), 1.26 (s), 2.1-2.3 (4H, m), 2.5-2.9 (4H, m), 4.50 (1H, m), 4.97 (1H, d), 5.07 (1H, m), 5.18 (4H), 7.40 (10H, s)

EXEMPLO 8 DE REFERÊNCIA

1) Preparação de 2-acetoxietil-3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[6-(octanoilamino)hexanoilamino]- α -D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo

2-5) de Referência, tratou-se uma quantidade de 3.00 g do composto obtido no Exemplo 1-1) de Referência com zinco em pó numa solução de ácido acético e depois fez-se reagir o produto de reacção com ácido 6-(octanoilamino)-capróico para proporcionar uma quantidade de 2.84 g do composto em epígrafe no estado sólido e com um aspecto ceroso.

$[\alpha]_D^{25}$: +55.4° (c=1.1, clorofórmio)

2) Preparação de 2-hidroxietyl-2-desoxi-2-[6-(octanoil-amino)hexanoilamino]- α -D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-3) de Referência fez-se reagir uma quantidade de 2.82 g do composto obtido no passo 1) anterior para proporcionar uma quantidade de 1.66 g do composto em epígrafe com o aspecto de um pó branco.

Ponto de Fusão: 156-157°C

$[\alpha]_D^{25}$: +78.8° (c=0.9, etanol)

3) Preparação de 2-hidroxietyl-2-desoxi-4,6-O-isopropil-ideno-2-[6-(octanoilamino)hexanoilamino]- α -D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-4) de Referência, fez-se reagir uma quantidade de 1.60 g do composto preparado no passo 2) anterior para proporcionar uma quantidade de 1.48 g do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa.

$[\alpha]_D^{25}$: +35.2° (c=1.0, clorofórmio)

- 4) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-4,6-O-isopropilideno-2-[6-(octanoilamino)hexanoilamino]- α -D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-5) de Referência, fez-se reagir uma quantidade de 1.26 g do composto obtido no passo 3) anterior para proporcionar uma quantidade de 1.35 g do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa.

$[\alpha]_D^{25}$: +26.7° (c=1.2, clorofórmio)

- 5) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-3-O-dodecanoil-2-[6-(octanoilamino)hexanoilamino]- α -D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-6) de Referência fez-se reagir uma quantidade de 0.65 g do composto obtido no passo 4) anterior com ácido dodecanóico e depois aqueceu-se o produto de reacção numa solução aquosa de ácido acético a 90% para proporcionar uma quantidade de 0.73 g do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa.

$[\alpha]_D^{25}$: +37.3° (c=1.1, clorofórmio)

RMN (CDCl_3), δ (ppm): 0.89 (6H, m), 2.10 (4H, m), 2.33 (2H, m),
3.20 (2H, m), 4.30 (1H, m), 4.46 (2H, m),
4.85 (1H, d), 5.10 (1H, m)

EXEMPLO 9 DE REFERÊNCIA

- 1) Preparação de 2-acetoxietil-3,4,6-tri-O-acetil-2-[(R)-3-benziloxitetradecanoilamino]-2-desoxi- α -D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 2-5) de Referência tratou-se uma quantidade de 3.00 g do composto obtido no Exemplo 1-1) de Referência com zinco em pó numa solução de ácido acético e depois fez-se reagir o produto de reacção com uma quantidade de 1.95 g de ácido (R)-3-benziloxitetradecanóico para proporcionar uma quantidade de 3.70 g do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa.

RMN (CDCl_3), δ (ppm): 0.87 (3H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.00 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.18 (2H, m), 4.54 (2H, qAB, $J=12\text{Hz}$), 4.76 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.36 (5H, s)

- 2) Preparação de 2-hidroxietil-2-[(R)-3-benziloxitetradecanoilamino]-2-desoxi- α -D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-3) de Referência fez-se reagir uma quantidade de 3.68 g do composto preparado no passo 1) anterior para proporcionar uma quantidade de 2.49 g do composto em epígrafe com o aspecto de um pó de cor castanha ténue. Deixou-se recrystalizar a partir de uma mistura constituída por água e por etanol.

Ponto de Fusão: 125-127°C

$[\alpha]_D^{25}$: +73.3° ($c=0.9$, metanol)

- 3) Preparação de 2-hidroxietyl-2-[(R)-3-benziloxitetradecanoilamino]-2-desoxi-4,6-O-isopropilideno- α -D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-4) de Referência obteve-se uma quantidade de 0.98 g do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa incolor a partir de uma quantidade de 1.20 g do composto preparado no passo 2) anterior.

$[\alpha]_D^{25}$: +31.4° (c=0.9, clorofórmio)

- 4) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etyl-2-[(R)-3-benziloxitetradecanoilamino]-2-desoxi-4,6-O-isopropilideno- α -D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-5) de Referência obteve-se uma quantidade de 0.98 g do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa incolor a partir de uma quantidade de 0.83 g do composto preparado no passo 3) anterior.

RMN (CDCl_3), δ (ppm): 0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.46 (3H, s), 1.53 (3H, s), 2.47 (2H, d, J=6Hz), 4.2 (3H, m), 4.53 (2H, qAB, J=12Hz), 4.64 (1H, d, J=4Hz), 7.2-7.4 (15H, m)

- 5) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etyl-3-O-[(R)-3-benziloxitetradecanoil)-2-[(R)-3-benziloxitetradecanoilamino]-2-desoxi- α -D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-6) de Referência fez-se reagir uma quantidade de 0.96 g do composto obtido no passo 4) anterior com uma quantidade de

0.59 g de ácido (R)-3-benziloxitetradecanóico e depois aqueceu-se o produto de reacção conjuntamente com uma solução de ácido acético a 90% para proporcionar uma quantidade de 1.23 g do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa incolor.

$[\alpha]_D^{25}$: +31.4° (c=1.2, clorofórmio)

RMN (CDCl₃), δ (ppm): 0.88 (6H, t, J=7Hz), 2.34 (2H, d, J=6Hz)=, 2.6 (2H, m), 4.51 (2H, qAB, J=12Hz), 4.56 (2H, s), 4.71 (1H, d, J=4Hz), 5.13 (1H, m), 7.2-7.4 (20H, m)

EXEMPLO 10 DE REFERÊNCIA

Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-3-O-[(R)-3-benziloxitetradecanoil]-2-desoxi-tetradecanoilamino- α -D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-6) de Referência fez-se reagir o composto obtido no Exemplo 1-5) de Referência com o ácido (R)-3-benziloxitetradecanóico e depois aqueceu-se o produto de reacção numa solução de ácido acético a 90% para proporcionar o composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa.

RMN (CDCl₃), δ (ppm): 0.89 (6H, t), 2.06 (2H, t), 2.1-2.8 (2H, m), 4.85 (1H, d), 5.14 (1H, t), 7.1-7.2 (15H, m)

EXEMPLO 11 DE REFERÊNCIA

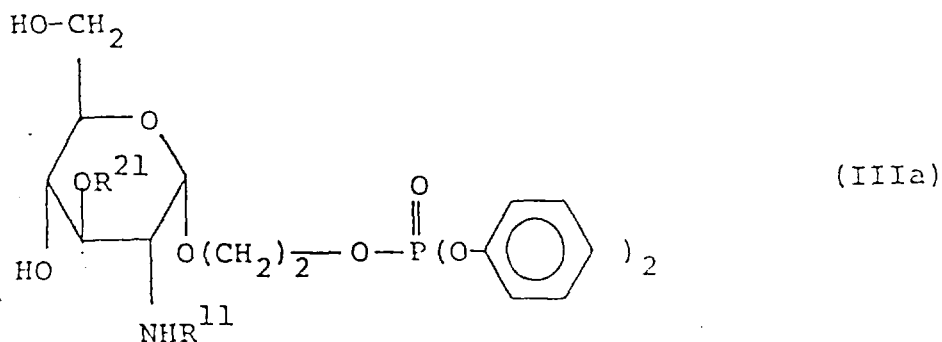
Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-[(R)-3-benziloxitetradecanoilamino]-2-desoxi-3-O-tetradecanoil- α -D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao Exemplo 1-6) de Referência fez-se reagir o composto preparado no Exemplo 9-4) de Referência com o ácido tetradecanóico e depois aqueceu-se o produto de reacção numa solução aquosa de ácido acético a 90% para proporcionar o composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa incolor.

RMN (CDCl_3), δ (ppm): 0.88 (6H, t), 2.3-2.4 (4H, m), 4.52 (2H, d), 4.72 (1H, d), 5.10 (1H, m), 7.2-7.5 (15H, m)

EXEMPLOS 12 A 52 DE REFERÊNCIA

Por um processo idêntico ao descrito nos Exemplos 1 a 11 de Referência efectuou-se a preparação dos seguintes compostos representados pela fórmula geral (IIIa).



Exemplos de
referência

	R^{21}	R^{11}	Propriedades físicas
12	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$[\alpha]_D^{25}$: +30.3° (c=1.0, clorofórmio) RMN (CDCl_3), δ (ppm): 0.89 (6H, t), 2.06 (2H, t), 2.19 (2H, t), 2.35 (2H, m), 3.10 (1H), 3.30 (1H), 4.3-4.5 (4H, m), 4.85 (1H, d), 5.18 (1H, m), 7.2-7.4 (10H, m)
13	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$[\alpha]_D^{25}$: +24.3° (c=0.8, clorofórmio) RMN (CDCl_3), δ (ppm): 0.88 (6H, t), 1.9-2.5 (6H, m), 3.25 (1H, m), 3.52 (1H, m), 3.7-4.5 (7H, m), 4.84 (1H, d), 5.20 (1H, t), 7.2-7.5 (10H, m)
14	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$[\alpha]_D^{25}$: +32.5° (c=0.7 clorofórmio) RMN (CDCl_3), δ (ppm): 0.88 (6H, t), 2.0-2.4 (6H, m), 4.83 (1H, d), 5.22 (1H, t), 7.1-7.5 (10H, m)
15	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$[\alpha]_D^{25}$: +33.8° (c=1.0, clorofórmio) RMN (CDCl_3), δ (ppm): 0.88 (6H, t), 1.28(s), 2.2-2.4 (4H, m), 2.98 (3H, s); 4.85 (1H, d), 5.22 (1H, t), 7.2-7.5 (10H, m)
16	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$[\alpha]_D^{25}$: +31.4° (c=1.0, clorofórmio) RMN (CDCl_3), δ (ppm): 0.88 (9H, t), 1.26 (s), 2.2-2.4 (4H, m), 3.1-3.4 (2H, lr), 4.84 (1H, d), 5.21 (1H, t), 7.2-7.5 (10H, m)

5

Exemplos de referência	R ²¹	R ¹¹	Propriedades físicas
17	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$	$[\alpha]_D^{25}$: +29.6° (c=0.2, clorofórmio) RMN (CDCl ₃), δ(ppm): 0.88 (6H, t), 1.26 (s), 1.9-2.5 (8H, m), 3.51 (2H, m), 4.80 (1H, m), 5.20 (1H, m), 7.2-7.5 (10H, m)
18	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$[\alpha]_D^{25}$: +35.5° (c=1.3, clorofórmio) RMN (CDCl ₃), δ(ppm): 0.90 (6H, t), 1.28 (s), 2.28 (2H, t), 2.40 (2H, t), 4.45 (s), 4.85 (1H, d), 5.22 (1H, m), 7.2-7.5 (10H, m)
19	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3 \end{array}$	$[\alpha]_D^{25}$: +14.3° (c=0.5, clorofórmio) RMN (CDCl ₃), δ(ppm): 0.88 (6H, t), 1.26 (s), 2.10 (2H, m), 2.30 (4H, m), 2.90, 2.96 (total 3H, s cada um), 3.30 (2H, m), 4.84 (1H, d), 5.20 (1H, m), 7.2-7.5 (10H, m)
20	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$[\alpha]_D^{25}$: +29.9° (c=0.5, clorofórmio) RMN (CDCl ₃), δ(ppm): 0.89 (6H, t), 1.28 (s), 2.12 (4H, m), 2.28 (2H, t), 3.18 (2H, m), 4.84 (1H, d), 7.2-7.4 (10H, m)
21	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCHNHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$[\alpha]_D^{25}$: +18.6 (c=1.3, clorofórmio) RMN (CDCl ₃), δ(ppm): 0.88 (6H, t), 2.30 (2H, t), 4.81 (1H, d), 5.23 (1H, t), 7.2-7.6 (10H, m)

Exemplos de

referência	R ²¹	R ¹¹	Propriedades físicas
22	-COCH ₂ NHCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_3 \\ \\ \text{-COCHNCO(CH}_2\text{)}_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$[\alpha]_D^{25}$: +29.1° (c=1.0, clorofórmio) RMN (CDCl₃), δ(ppm): 0.88 (6H, t), 2.2-2.5, (4H, m), 2.84, 2.93 (total 3H, s cada um), 4.91 (1H, d), 5.20 (1H, m), 7.2-7.5 (10H, m)
23	-COCH ₂ NHCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	-CO(CH ₂) ₂ CO(CH ₂) ₂ NHCO(CH ₂) ₆ CH ₃	$[\alpha]_D^{25}$: +25.4° (c=0.37, clorofórmio) RMN (CDCl₃), δ(ppm): 0.88 (6H, t), 1.26 (s), 3.48 (2H, m), 4.06 (2H, d), 4.25 (1H, m), 4.44 (2H, m), 4.81 (1H, d), 5.20 (1H, t), 7.2-7.5 (10H, m)
24	-COCH ₂ NHCO(CH ₂) ₈ CH ₃	-CO(CH ₂) ₈ CH ₃	$[\alpha]_D^{25}$: +46.6° (c=1.1, clorofórmio) RMN (CDCl₃), δ(ppm): 0.89 (6H, t), 1.28 (s), 2.08 (2H, m), 2.28 (2H, t), 4.84 (d, 1H), 5.20 (1H, m), 7.2-7.4 (10H, m)
25	-COCH ₂ NHCO(CH ₂) ₆ CH ₃	-CO(CH ₂) ₈ CH ₃	$[\alpha]_D^{25}$: +50.4° (c=1.0, clorofórmio) RMN (CDCl₃), δ(ppm): 0.89 (6H, t), 1.28 (s), 2.08 (2H, t), 2.28 (2H, t), 4.84 (d, 1H), 5.20 (1H, m), 7.2-7.4 (10H, m)
26	-CO(CH ₂) ₂ NHCO(CH ₂) ₈ CH ₃	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	$[\alpha]_D^{25}$: +33.0° (c=0.6, clorofórmio) RMN (CDCl₃), δ(ppm): 0.88 (6H, t), 1.26 (s), 2.0-2.5 (6H, m), 4.84 (1H, d), 5.26 (1H, m), 7.2-7.5 (10H, m)

Exemplos de
referência

	R ²¹	R ¹¹	Propriedades físicas
27	-COCH ₂ NHCO(CH ₂) ₈ CH ₃	-CO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	[α] _D ²⁵ : +49.6° (c=0.92, clorofórmio) RMN (CDCl ₃), δ(ppm): 0.89 (6H, t), 1.28 (s), 2.08 (2H, t), 2.28 (2H, t), 4.84 (1H, d), 5.20 (1H, m), 7.2-7.4 (10H, m)
28	-CO(CH ₂) ₂ CO(CH ₂) ₉ CH ₃	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	[α] _D ²⁵ : +33.0° (c=0.4, clorofórmio) RMN (CDCl ₃), δ(ppm): 0.88 (6H, t), 1.26 (s), 2.09 (2H, t), 2.46 (2H, t), 2.56 (2H, t), 2.80 (2H, m), 4.84 (1H, d), 5.16 (1H, m), 7.2-7.5 (10H, m)
29	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{N}-\text{CO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	-CO(CH ₂) ₅ NHCO(CH ₂) ₆ CH ₃	[α] _D ²⁵ : +29.8° (c=0.45, clorofórmio) RMN (CDCl ₃), δ(ppm): 0.88 (6H, t), 1.26 (s), 2.08 (4H, m), 2.38 (2H, t), 3.16 (3H, s), 4.84 (1H, d), 5.18 (1H, m), 7.2-7.5 (10H, m)
30	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	-CO(CH ₂) ₅ NHCO(CH ₂) ₆ CH ₃	[α] _D ²⁵ : +39.4° (c=0.7, clorofórmio) RMN (CDCl ₃), δ(ppm): 0.88 (6H, t), 1.26 (s), 2.0-2.5 (6H, m), 4.85 (1H, d), 5.09 (1H, m), 7.2-7.5 (10H, m)
31	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	-CO(CH ₂) ₃ NHCO(CH ₂) ₈ CH ₃	[α] _D ²⁵ : +41.3 (c=0.9, clorofórmio) RMN (CDCl ₃), δ(ppm): 0.88 (6H, t), 2.0-2.4 (6H, m), 4.84 (1H, d), 5.09 (1H, m), 7.2- 7.5 (10H, m)

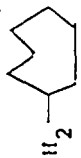
Exemplos de

referência

	R ²¹	R ¹¹	Propriedades físicas
32	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$[\alpha]_D^{25}$: +25.43° (c=1.14, clorofórmio) RMN (CDCl₃), δ(ppm): 0.88 (6H, t), 1.26 (s), 2.08 (2H, m), 2.38 (2H, t), 3.14 (3H, s), 4.83 (1H, d), 5.19 (1H, m), 7.2-7.5 (10H, m)
33	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_7\text{NHCO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	$[\alpha]_D^{25}$: +37.4° (c=1.5, clorofórmio) RMN (CDCl₃), δ(ppm): 0.88 (6H, t), 2.0-2.2, (4H, m), 2.34 (2H, t), 3.2-3.3 (2H, m), 4.85 (1H, d), 5.1-5.2 (1H, m), 7.2-7.4 (10H, m)
34	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$[\alpha]_D^{25}$: +42.7° (c=1.8, clorofórmio) RMN (CDCl₃), δ(ppm): 0.90 (6H, t), 1.28 (s), 2.36 (4H, t), 2.86 and 3.02 (total 3H, s cada um), 4.42 (1H, m), 4.46 (2H, m), 4.89 (1H, d), 5.07 (1H, m), 7.2-7.4 (10H, m)
35	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCHNCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$[\alpha]_D^{25}$: +23.7° (c=0.8, clorofórmio) RMN (CDCl₃), δ(ppm): 0.90 (6H, t), 2.06 (2H, t), 2.34 (2H, t), 3.02 and 3.12 (total 3H, s cada um), 4.18 (1H, d), 5.24 (1H, t), 7.2-7.5 (10H, m)
36	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$	$[\alpha]_D^{25}$: +24.0° (c=0.5, clorofórmio) RMN (CDCl₃), δ(ppm): 0.88 (6H, t), 1.26 (1r), 2.3-2.8 (12H, m), 4.2-4.5 (4H, m), 4.82 (1H, d), 5.18 (1H, m), 6.56 (1H, m), 7.2-7.5 (10H, m)

Exemplos de referência	R ²¹	R ¹¹	Propriedades físicas
37	-COCH ₂ NHCO(CH ₂) ₈ CH ₃	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	[α] _D ²⁵ : +39.1° (c=1.0, clorofórmio) RMN (CDCl ₃), δ(ppm): 0.89 (6H, t), 1.28 (1r), 2.08 (2H, t), 2.28 (2H, t), 4.84 (1H, d), 5.18 (1H, m), 7.2-7.5 (10H, m)
38	-COCH ₂ NHCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	-CO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	[α] _D ²⁵ : +41.0° (c=1.8, clorofórmio) RMN (CDCl ₃), δ(ppm): 0.89 (6H, t), 1.29 (1r), 2.08 (2H, t), 2.28 (2H, t), 4.83 (1H, d), 5.18 (1H, m), 7.2-7.5 (10H, m)
39	-CO(CH ₂) ₂ CO(CH ₂) ₉ CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	[α] _D ²⁵ : +29.4° (c=1.0, clorofórmio) RMN (CDCl ₃), δ(ppm): 0.88 (6H, t), 1.26 (1r), 2.2-2.9 (8H, m), 3.02 e 3.10 (total 3H, s cada um), 4.46 (2H, m), 4.88 (1H, d), 5.16 (1H, m), 7.2-7.5 (10H, m)
40	-CO(CH ₂) ₂ CO(CH ₂) ₉ CH ₃	-CO(CH ₂) ₅ NHCO(CH ₂) ₆ CH ₃	[α] _D ²⁵ : +25.0° (c=0.5, clorofórmio)
41	-COCH ₂ CO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	-CO(CH ₂) ₇ NHCO(CH ₂) ₄ CH ₃	[α] _D ²⁵ : +31.7° (c=1.0, clorofórmio)

Exemplos de
referência

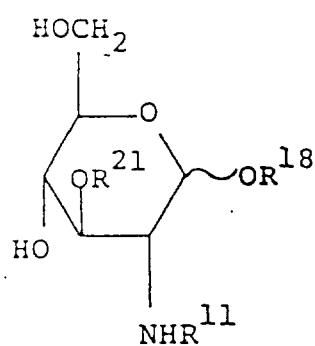
	R ²¹	R ¹¹	Propriedades físicas
42	-COCH ₂ (CH ₂) ₁₀ CH ₃	-COCH ₂ NHCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	[α] _D ²⁵ : +16.6° (c=0.8, clorofórmio) RMN (CDCl ₃), δ (ppm): 0.90 (6H, t), 1.28 (s), 2.0-2.3 (4H, m), 4.85 (1H, d), 5.24 (1H, t), 7.2-7.5 (10H, m)
43	-CO(CH ₂) ₅ NHCO(CH ₂) ₆ CH ₃	-CO(CH ₂) ₅ NHCO(CH ₂) ₆ CH ₃	[α] _D ²⁵ : +31.6° (c=1.2, clorofórmio) RMN (CDCl ₃), δ (ppm): 0.88 (6H, t), 1.28 (s), 2.0-2.2 (6H, m), 2.35 (2H, m), 3.1-3.3 (4H, m), 4.85 (1H, d), 5.17 (1H, m), 7.2-7.4 (10H, m)
44	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	$\begin{array}{c} \text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ -\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CHNHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3 \end{array}$	[α] _D ²⁵ : +37.7° (c=0.6, clorofórmio) RMN (CDCl ₃), δ (ppm): 0.88 (6H, t), 1.26 (s), 2.0-2.2 (6H, m), 2.30 (2H, t), 4.82 (1H, d), 5.14 (2H, s), 7.2-7.5 (15H, m)
45	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃		[α] _D ²⁵ : +42.1° (c=1.3, clorofórmio) RMN (CDCl ₃), δ (ppm): 0.90 (3H, t), 1.26 (s), 1.3-1.8 (1r), 2.00 (s), 2.34 (2H, m), 4.84 (1H, d), 7.2-7.5 (10H, m)
46	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃		[α] _D ²⁵ : +34.3° (c=1.6, clorofórmio) RMN (CDCl ₃), δ (ppm): 0.88 (3H, t), 1.26 (s), 1.3-1.8 (1r), 2.04 (m), 2.36 (2H, t), 4.88 (1H, d), 7.2-7.5 (10H, m)

2

Exemplos de referência	R ²¹	R ¹¹	Propriedades físicas
47	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NICCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$[\alpha]_D^{25}$: +20.4° (c=0.9, clorofórmio) RMN (CDCl ₃), δ (ppm): 0.88 (3H, t), 2.22 (2H, t), 4.90 (1H, d), 5.22 (1H, m), 7.2-7.5 (10H, m)
48	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$[\alpha]_D^{25}$: +40.8° (c=1.1, clorofórmio)
49	$-\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	$[\alpha]_D^{25}$: +49.4° (c=1.2, clorofórmio) RMN (CDCl ₃), δ (ppm): 0.86 (6H, m), 2.08 (2H, t), 2.36 (2H, t), 4.85 (1H, d), 5.10 (1H, m), 7.2-7.5 (10H, m)
50	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$[\alpha]_D^{25}$: +46.1° (c=0.8, clorofórmio) RMN (CDCl ₃), δ (ppm): 0.88 (6H, t), 2.07 (2H, t), 2.35 (2H, t), 4.85 (1H, d), 5.10 (1H, m), 7.2-7.5 (10H, m)
51	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	RMN (CDCl ₃), δ (ppm): 0.90 (6H, t), 2.07 (2H, t), 2.35 (2H, t), 4.85 (1H, d), 5.10 (1H, m), 7.2-7.5 (10H, m)

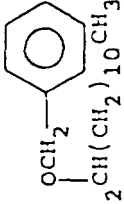
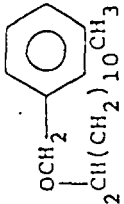
Exemplos de referência	R^{21}	R^{11}	Propriedades físicas
52	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	$[\alpha]_D^{25}$: +37.2° (c=1.1, clorofórmio) RMN (CDCl_3), (ppm): 0.89 (6H, t), 2.06 (2H, t), 2.32 (2H, t), 4.84 (1H, d), 5.10 (1H, m), 7.2-7.5 (10H, m)
53	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{11}\text{NHCOCH}_3$	$[\alpha]_D^{25}$: +28.5° (c=0.8, clorofórmio)

Por um processo idêntico ao referido nos Exemplos 1 a 11 de Referência efectuou-se a preparação dos seguintes compostos representados pela fórmula geral (IIIb).



(IIIb)

Exemplos de
referência

	OR ¹⁸	R ²¹	R ¹¹	Propriedades físicas
54	$\beta\text{-O-(CH}_2)_2\text{OP(=O)(O-} \langle \text{benzene ring} \rangle \text{)}_2$	$-\text{CO(CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO(CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$[\alpha]_D^{25}$: -19.5° (c=0.9, clorofórmio)
55	$\beta\text{-OCH}_2\text{COOCH}_2\text{-} \langle \text{benzene ring} \rangle$	$-\text{COCH}_2\text{CH(CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ 	$-\text{COCH}_2\text{CH(CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ 	$[\alpha]_D^{25}$: -25.6° (c=1.1, clorofórmio)
56	$\alpha\text{-OCH}_2\text{COO-CH}_2\text{-} \langle \text{benzene ring} \rangle$	$-\text{CO(CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO(CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	p.f.: 54-55°C $[\alpha]_D^{25}$: +46.9° (c=1.1, clorofórmio)

EXEMPLO 1

- 1) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-6-O-[2-desoxi-4-O-difenilfosfono-3-O-(N-dodecanoilglicil)-6-O-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- β -D-glicopiranosil]-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-[(N-dodecanoil-N-metilglicil)amino]- α -D-glicopiranosido

Em 2 ml de cloreto de metileno anidro dissolveu-se uma quantidade de 370 mg de 1-O-acetil-2-desoxi-4-O-difenilfosfono-3-O-(N-dodecanoilglicil)-6-O-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-D-glicopiranosose e adicionou-se a essa solução 6 ml de uma outra solução arrefecida de ácido acético contendo 25% de ácido bromídrico à temperatura ambiente e depois agitou-se durante 1 hora. Dilui-se a mistura de reacção com clorofórmio, lavou-se sucessivamente com gelo/água, com uma solução aquosa de hidrogeno-carbonato de sódio a 5% e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo e uma quantidade de 344 mg de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-[(N-dodecanoil-N-metilglicil)amino]- α -D-glicopiranosido em 5 ml de cloreto de metileno anidro. A essa solução adicionou-se 0.5 g de sulfato de cálcio activado e 182 mg de cianeto de mercúrio (II) e a seguir aqueceu-se a mistura a uma temperatura entre 50 e 60°C e depois agitou-se durante 3 horas. Removeu-se por filtração através de Celite quaisquer substâncias insolúveis e lavou-se o filtrado sucessivamente com uma solução aquosa de iodeto de potássio a 5% e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Destilou-se o solvente e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna

4

sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura na proporção de 10:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por acetona e depois utilizou-se como eluente uma mistura na proporção de 50:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por metanol e a seguir utilizou-se ainda como eluente uma mistura na proporção de 20:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por metanol para proporcionar uma quantidade de 599 mg do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa.

$[\alpha]_D^{25}$: +20.0° (c=1.0, clorofórmio)

2) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-6-O-(2-desoxi-4-O-difenilfosfono-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-[(N-dodecanoil-N-metilglicil)amino]-β-D-glicopiranoxi)-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-[(N-dodecanoil-N-metilglicil)amino]-α-D-glicopiranosido

Em 8 ml de ácido acético dissolveu-se uma quantidade de 587 mg do composto preparado no passo 1) anterior e com essa solução preparou-se uma suspensão com 0.6g de zinco em pó e depois agitou-se à temperatura ambiente durante 2 horas. Removeu-se por filtração quaisquer substâncias insolúveis e depois lavou-se o filtrado com clorofórmio. Removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida e adicionou-se tolueno ao resíduo seguindo-se depois a destilação para remoção do solvente. Repetiu-se num total de 3 vezes a adição de tolueno e subsequente destilação e depois dissolveu-se o resíduo em clorofórmio. Lavou-se a camada de clorofórmio sucessivamente com uma solução de ácido clorídrico 1N, com uma solução aquosa de hidrogeno-carbonato de sódio a 5% e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida para proporcionar um produto oleoso.

Em experiência separada dissolveu-se uma quantidade de 122 mg de N-dodecanoil-N-metilglicina em 3 ml de tetra-hidrofurano anidro e à solução obtida adicionou-se 77 mg de 1-hidroxibenzotriazol e 103 mg de diciclo-hexil-carbo-di-imida e depois agitou-se com arrefecimento em banho de gelo. Decorridos 30 minutos deixou-se a temperatura do líquido aumentar até à temperatura ambiente e manteve-se ainda sob agitação durante mais 3 horas. Removeu-se por filtração os cristais precipitados.

A substância oleosa anteriormente preparada foi dissolvida em 5 ml de cloreto de metileno anidro e depois adicionou-se-lhe o filtrado sob arrefecimento em banho de gelo. Deixou-se a temperatura da mistura aumentar até à temperatura ambiente e manteve-se ainda a mistura sob agitação à temperatura ambiente durante 1.5 horas. Diluiu-se a mistura de reacção com clorofórmio, lavou-se com ácido clorídrico 1N, secou-se sobre sulfato de sódio anidro e depois destilou-se para remoção do solvente. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura na proporção de 10:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por acetona e depois utilizando como eluente uma mistura na proporção de 50:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por metanol e finalmente utilizando como eluente uma mistura na proporção de 20:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por metanol para proporcionar uma quantidade de 445 mg do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa.

$[\alpha]_D^{25}$: +19.2° (c=1.0, clorofórmio)

3) Preparação de 2-fosfonoxietil-2-desoxi-6-O-(2-desoxi-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-[(N-dodecanoil-N-metilglicil)amino]-4-O-fosfono-β-D-glicopiranosil)-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-[(N-dodecanoil-N-metilglicil)-amino]-α-D-glicopiranosido

Numa mistura de 50 ml de tetra-hidrofurano e de 2.5 ml de água dissolveu-se uma quantidade de 424 mg do composto preparado no passo 2) anterior e adicionou-se-lhe 0.2 g de dióxido de platina e a seguir agitou-se sob uma atmosfera de hidrogénio durante 2 horas. Removeu-se o catalisador por filtração e lavou-se o resíduo sólido da filtração com uma mistura na proporção de 8:3:1 (v/v) (camada inferior) constituída por clorofórmio, por metanol e por água. Efectuou-se a combinação do filtrado e do produto de lavagem e depois removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia de camada fina utilizando como solvente de processamento uma mistura na proporção de 6:4:0.7 (v/v) constituída por clorofórmio, por metanol e por água e depois tratou-se com uma resina de permuta de iões fortemente ácida "Dowex 50" (tipo H⁺) produzida por "Dow Chemical Co., Ltd.. Removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida e com o resíduo preparou-se uma suspensão em dioxano. A liofilização da suspensão proporcionou uma quantidade de 204 mg do composto em epígrafe com o aspecto de um pó branco.

Ponto de Fusão: 165-170° (adquirindo cor gradualmente e assumindo no fim o aspecto de uma geleia)

$[\alpha]_D^{25}$: +4.6° [c=0.7, clorofórmio:metanol=3:1 (v/v)]

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3400, 2930, 2850, 1750, 1675, 1650

RMN (CDCl₃-CD₃OD), δ (ppm): 0.90 (12H, t), 1.30 (s), 2.29 (4H, m), 2.44 (4H, t), 2.94 e 3.11 (total 6H, s cada um), 4.84 (1H, d), 5.18 (1H, m), 5.34 (1H, m)

Dissolveu-se uma parte do produto resultante numa mistura na proporção de 3:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por metanol e depois ajustou-se o valor do pH da solução para aproximadamente 9 utilizando trietilamina e a seguir concentrou-se sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo numa solução aquosa contendo trietilamina 0.1% e depois filtrou-se através de um filtro de poros minúsculos. Liofilizou-se o filtrado para proporcionar um sal de trietilamina derivado do composto em epígrafe com o aspecto de um pó branco.

EXEMPLO 2

1) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-6-O-[2-desoxi-4-O-difenilfosfono-3-O-(N-dodecanoilglicil)-6-O-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- β -D-glicopiranosil)-2-[6-(octanoilamino)hexanoilamino]-3-O-tetradecanoil- α -D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-1) fez-se reagir uma quantidade de 445 mg de 1-O-acetil-2-desoxi-4-O-difenilfosfono-3-O-(N-dodecanoilglicil)-6-O-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-D-glicopiranosose e uma quantidade de 385 mg de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-2-[6-(octanoilamino)hexanoilamino]-3-O-tetradecanoil- α -D-glicopiranosido para proporcionar uma quantidade de 650 mg do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa.

$[\alpha]_D^{25} : +22.2^\circ$ (c=1.0, clorofórmio)

2) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-6-O-[2-desoxi-4-O-difenilfosfono-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-tetradecanoilamino- β -D-glicopiranosil]-2-[6-(octanoilamino)hexanoilamino]-3-O-tetradecanoil- α -D-glicopiranosido

Dissolveu-se em 10 ml de ácido acético uma quantidade de 620 mg do composto preparado no passo 1) anterior e na solução obtida preparou-se uma suspensão com 1.5 g de zinco em pó e depois agitou-se à temperatura ambiente durante 3 horas. Removeu-se por filtração quaisquer substâncias insolúveis e a seguir removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida e depois dissolveu-se o resíduo em clorofórmio. Lavou-se a solução sucessivamente com ácido clorídrico 1N, com água, com uma solução aquosa de hidrogeno-carbonato de sódio a 5% e finalmente com água e a seguir secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Removeu-se o solvente por concentração sob pressão reduzida e dissolveu-se o resíduo em 10 ml de tetra-hidrofurano anidro. À solução obtida adicionou-se uma quantidade de 98 mg de ácido tetradecanóico, 58 mg de 1-hidroxibenzotriazol e 90 mg de diciclo-hexil-carbo-di-imida sob arrefecimento em banho de gelo e depois deixou-se a temperatura do líquido aumentar gradualmente até à temperatura ambiente e agitou-se durante uma noite. Removeu-se por filtração quaisquer substâncias insolúveis precipitadas e a seguir concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Purificou-se o sólido residual por cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura na proporção de 10:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por acetona e utilizando depois como eluente uma mistura na proporção de 30:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por metanol e depois pulverizou-se a partir de

acetonitrilo para proporcionar uma quantidade de 428 mg do composto em epígrafe com o aspecto de um pó branco.

Ponto de Fusão: 105-107°C

$[\alpha]_D^{25}$: +24.7° (c=1.0, clorofórmio)

3) Preparação de 2-fosfonoxietil-2-desoxi-6-O-[2-desoxi-4-O-fosfono-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-tetradecanoilamino-β-D-glicopiranosil]-2-[6-(octanoilamino)hexanoilamino]-3-O-tetradecanoil-α-D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-3) fez-se reagir uma quantidade de 350 mg do composto preparado no passo 2) anterior para proporcionar uma quantidade de 162 mg do composto em epígrafe com o aspecto de um pó branco.

Ponto de Fusão: 169-172° (adquire cor e finalmente assume o aspecto de uma geleia)

$[\alpha]_D^{25}$: +19.5° [c=0.6, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)]

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3405, 2925, 2855, 1740, 1645, 1560, 1460

RMN (CDCl_3), δ (ppm): 0.90 (12H, t), 1.30 (s), 2.1-2.4 (10H, m), 3.19 (2H, t), 5.17 (1H, t), 5.38 (1H, t)

Tratou-se o composto resultante por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-3) para proporcionar um sal de trietilamina derivado do composto em epígrafe com o aspecto de um pó branco.

EXEMPLO 3

- 1) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-6-O-[2-desoxi-4-O-difenilfosfono-3-O-(4-oxotetradecanoil-6-O-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- β -D-glicopiranosil]-3-O-(4-oxotetradecanoil)-2-tetradecanoilamino- α -D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-1) fez-se reagir uma quantidade de 435 mg de 1-O-acetil-2-desoxi-4-O-difenilfosfono-3-O-(4-oxotetradecanoil)-6-O-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-D-glicopiranosose e uma quantidade 380 mg de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-3-O-(4-oxotetradecanoil)-2-tetradecanoilamino- α -D-glicopiranosido para proporcionar uma quantidade de 516 mg do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa.

$[\alpha]_D^{25}$: +14.7° (c=0.03, clorofórmio)

- 2) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-6-O-[2-desoxi-4-O-difenilfosfono-3-O-(4-oxotetradecanoil)-2-tetradecanoilamino- β -D-glicopiranosil]-3-O-(4-oxotetradecanoil)-2-tetradecanoilamino- α -D-glicopiranosido

Em 5 ml de ácido acético dissolveu-se uma quantidade de 510 mg do composto preparado no passo 1) anterior e com 0.5 g de zinco em pó preparou-se uma suspensão nessa solução e depois agitou-se à temperatura ambiente durante 1.5 horas. Removeu-se por filtração quaisquer substâncias insolúveis e depois destilou-se o filtrado sob pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo resultante com clorofórmio, lavou-se sucessivamente com ácido clorídrico 1N, com uma solução aquosa de hidrogeno-carbonato de sódio a 5% e

com água e depois secou-se sobre sulfato de sódio anidro e a seguir destilou-se sob pressão reduzida para remoção do solvente. Dissolveu-se a substância oleosa resultante em 2 ml de cloreto de metileno anidro e à solução adicionou-se uma quantidade de 88 mg de cloreto tetradecanoilo e 2 ml de N-metilmorfolina sob arrefecimento com gelo. Agitou-se a mistura a essa temperatura durante 30 minutos. Diluiu-se a mistura de reacção com clorofórmio, lavou-se sucessivamente com ácido clorídrico 1N e com água e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida e depois purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente clorofórmio e depois uma mistura na proporção de 20:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por metanol para proporcionar uma quantidade de 229 mg do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa.

$[\alpha]_D^{25}$: +17.3° (c=0.2, clorofórmio)

3) Preparação de 2-fosfonoxietil-2-desoxi-6-O-[2-desoxi-4-O-fosfono-3-O-(4-oxotetradecanoil)-2-tetradecanoilamino-β-D-glicopiranosil]-3-O-(4-oxotetradecanoil)-2-tetradecanoilamino-α-D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-3) fez-se reagir uma quantidade de 225 mg do composto preparado no passo 2) anterior e depois tratou-se para proporcionar uma quantidade de 91 mg do composto em epígrafe com o aspecto de um pó branco.

Ponto de Fusão: 166-170°C (com coloração e aspecto de geleia)

IV $\nu_{\text{KBr}}^{\text{max}}$ cm^{-1} : 3406, 2926, 2854, 1710, 1662, 1557, 1470

RMN (CDCl_3 - CD_3OD), δ (ppm): 0.88 (12H, t), 1.26 (s), 2.22 (4H, m), 2.54 (4H, t), 2.64 (4H, m), 2.76 (4H, m), 5.16 (1H, t), 5.30 (1H, t)

Tratou-se o composto resultante por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-3) para proporcionar um correspondente sal de trietilamina com o aspecto de um pó branco.

EXEMPLO 4

1) Preparação de benziloxycarbonilmetil-2-desoxi-6-O-[2-desoxi-4-O-difenilfosfono-3-O-(N-dodecanoilglicil)-6-O-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- β -D-glicopiranosil]-3-O-tetradecanoil-2-tetradecanoilamino- α -D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-1) fez-se reagir uma quantidade de 303 mg de 1-O-acetil-2-desoxi-4-O-difenilfosfono-3-O-(N-dodecanoilglicil)-6-O-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-D-glicopiranosose e uma quantidade de 217 mg de benziloxycarbonilmetil-2-desoxi-3-O-tetradecanoil-2-tetradecanoilamino- α -D-glicopiranosido para proporcionar uma quantidade de 408 mg do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +25.8° (c=1.0, clorofórmio)

- 2) Preparação de benziloxycarbonilmetil-2-desoxi-6-O-[2-desoxi-4-O-difenilfosfono-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-tetradecanoilamino- β -D-glicopiranosil]-3-O-tetradecanoil-2-tetradecanoilamino- α -D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-2) fez-se reagir uma quantidade de 389 mg do composto preparado no passo 1) anterior com ácido tetradecanóico para proporcionar uma quantidade de 293 mg do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa.

$[\alpha]_D^{25}$: +28.4° (c=1.1, clorofórmio)

- 3) Preparação de carboximetil-2-desoxi-6-O-[2-desoxi-3-O-(N-dodecanoilglicil)-4-O-fosfono-2-tetradecanoilamino- β -D-glicopiranosil]-3-O-tetradecanoil-2-tetradecanoilamino- α -D-glicopiranosido

Numa mistura de 40 ml de tetra-hidrofurano e de 1ml de água dissolveu-se uma quantidade de 278 mg do composto preparado no passo 2) anterior e depois adicionou-se-lhe uma quantidade de 0.3 g de 5% de paládio-em-carvão e a seguir agitou-se sob uma atmosfera de hidrogénio durante 1 hora. Depois adicionou-se 150 mg de dióxido de platina e manteve-se a agitação sob uma atmosfera de hidrogénio durante mais 2.5 horas. Filtrou-se o catalisador e destilou-se o filtrado para remoção do solvente. Purificou-se o resíduo por cromatografia de camada fina utilizando como solvente de processamento uma camada inferior constituída por uma mistura na proporção de 8:3:1 (v/v) constituída por clorofórmio, por metanol e por água e depois tratou-se com uma resina de permuta de iões fortemente ácida "Dowex 50" (tipo: H^+). Destilou-se a fracção activa para remoção do solvente e com o resíduo obtido preparou-se uma suspensão em dioxano. Liofilizou-se a

suspensão para proporcionar uma quantidade de 68 mg do composto em epígrafe com o aspecto de um pó branco.

Ponto de Fusão: 150-155°C (com coloração e aspecto de geleia)

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400, 2925, 2855, 1745, 1650, 1470

RMN (CDCl_3), δ (ppm): 0.90 (12H, t), 1.30 (s), 2.1-2.4 (8H, m),
4.82 (2H, m), 5.22 (1H, t), 5.37 (1H, t)

EXEMPLO 5

- 1) Preparação de alil-2-desoxi-6-O-[2-desoxi-4-O-difenilfosfono-3-O-(N-dodecanoilglicil)-6-O-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- β -D-glicopiranosil]-3-O-tetradecanoil-2-tetradecanoilamino- α -D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-1) fez-se reagir uma quantidade de 2.00 g de 1-O-acetil-2-desoxi-4-O-difenilfosfono-3-O-(N-dodecanoilglicil)-6-O-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-D-glicopiranosose e 1.23 g de alil-2-desoxi-3-O-tetradecanoil-2-tetradecanoilamino- α -D-glicopiranosido para proporcionar uma quantidade de 2.65 g do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância semelhante a caramelo.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +27.2° (c=1.4, clorofórmio)

- 2) Preparação de alil-2-desoxi-6-O-[2-desoxi-4-O-difenilfosfono-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-tetradecanoilamino- β -D-glicopiranosil]-3-O-tetradecanoil-2-tetradecanoilamino- α -D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-2) fez-se reagir uma quantidade de 2.65 g do composto preparado no passo 1) anterior com ácido tetradecanóico para proporcionar uma quantidade de 2.25 g do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância semelhante a caramelo.

$[\alpha]_D^{25}$: +21.8° (c=0.9, clorofórmio)

3) Preparação de alil-6-O-[6-O-benziloximetil-2-desoxi-4-O-difenilfosfono-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-tetradecanoilamino-β-D-glicopiranosil]-2-desoxi-3-O-tetradecanoil-2-tetradecanoilamino-α-D-glicopiranosido

Dissolveu-se em 25 ml de cloreto de metileno anidro uma quantidade de 870 mg do composto preparado no passo 2) anterior e depois adicionou-se 0.82 ml de cloreto de benziloximetilo e 1.00 ml de di-isopropil-etil-amina e a seguir agitou-se à temperatura ambiente durante 1 noite. A essa mistura adicionou-se também uma quantidade de 0.16 ml de cloreto de benziloximetilo e 0.20 ml de di-isopropil-etil-amina e depois agitou-se a mistura durante mais 3 horas. Lavou-se a mistura de reacção sucessivamente com ácido clorídrico 1N, com uma solução aquosa de hidrogeno-carbonato de sódio a 5% e finalmente com água. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio anidro. Removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida e depois adicionou-se acetona ao resíduo. Recolheu-se por filtração o pó branco precipitado. Dissolveu-se esse pó em clorofórmio, submeteu-se a cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura na proporção de 10:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por acetato de etilo e depois utilizou-se ainda uma mistura na proporção de 5:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por acetato de etilo e finalmente utilizou-se uma mistura na proporção de 20:1 (v/v)

constituída por clorofórmio e por acetona e a seguir pulverizou-se a partir de acetonitrilo para proporcionar uma quantidade de 505 mg do composto em epígrafe com o aspecto de um pó branco.

Ponto de Fusão: 154-157°C

$[\alpha]_D^{25}$: +32.4° (c=1.2, clorofórmio)

- 4) Preparação de 6-O-benziloximetil-2-desoxi-4-O-
-difenilfosfono-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-
-tetradecanoilamino-β-D-glicopiranosil]-2-desoxi-3-O-
-tetradecanoil-2-tetradecanoilamino-α-D-glicopiranosido

Dissolveu-se em 15 ml de tetra-hidrofurano anidro uma quantidade de 480 mg do composto preparado no passo 3) anterior. Após evacuação da atmosfera e sua substituição por azoto gasoso adicionou-se à solução uma quantidade de 10 mg de hexafluorofosfato de 1,5-ciclo-octadieno-bis(metildifenilfosfina)irídio. Evacuou-se novamente o sistema para substituir o ar por azoto gasoso e novamente se substituiu essa atmosfera por hidrogénio no estado gasoso. Quando desapareceu a cor vermelha do complexo de irídio substituiu-se novamente por azoto no estado gasoso e a seguir agitou-se a mistura durante 2.5 horas mantendo-se a temperatura a 50°C. Depois deixou-se a mistura de reacção arrefecer, adicionou-se-lhe 5 ml de água e também 180 mg de iodo e a seguir agitou-se à temperatura ambiente durante 20 minutos. Adicionou-se à mistura de reacção uma solução aquosa de tio-sulfato de sódio a 5% até desaparecer a cor do iodo. Extraiu-se a mistura de reacção com clorofórmio e depois separou-se a camada orgânica, lavou-se com água e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por

cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura na proporção de 10:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por acetona e depois uma mistura na proporção de 50:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por metanol e a seguir pulverizou-se a partir de acetonitrilo para proporcionar uma quantidade de 320 mg do composto em epígrafe com o aspecto de um pó branco.

Ponto de Fusão: 155-156°C

$[\alpha]_D^{25}$: +17.1° (c=0.7, clorofórmio)

- 5) Preparação de 2-desoxi-6-O-[2-desoxi-3-O-(N-dodecanoilglicil)-4-O-fosfono-2-tetradecanoilamino-β-D-glicopiranosil]-1-O-fosfono-3-O-tetradecanoil-2-tetradecanoilamino-α-D-glicopiranosido

Em 15 ml de tetra-hidrofurano anidro dissolveu-se uma quantidade de 170 mg do composto preparado no passo 4) anterior. Após substituição da atmosfera com azoto no estado gasoso adicionou-se uma solução em hexano contendo 0.16 mmol de n-butil-lítio, sob arrefecimento até uma temperatura próxima de -70°C. Decorridos cinco minutos adicionou-se uma solução em benzeno contendo 0.16 mmol de fosforocloridato de dibenzilo e depois agitou-se à temperatura de -50°C durante 30 minutos. Adicionou-se à mistura de reacção uma quantidade de 100 mg de negro de paládio e 85 mg de 5% de paládio-em-carvão e a seguir agitou-se sob uma corrente de hidrogénio durante a noite. Separou-se o catalisador por filtração e depois destilou-se o filtrado sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo resultante em 150 ml de tetra-hidrofurano e adicionou-se à solução uma quantidade de 0.27 g de dióxido de platina. Agitou-se a mistura durante 4 horas sob uma corrente de hidrogénio e depois filtrou-se para separar o catalisador.

6

Destilou-se o filtrado sob pressão reduzida para remoção do solvente e depois purificou-se o resíduo por cromatografia de camada fina utilizando como solvente de processamento uma mistura na proporção de 6:4:1 (v/v) constituída por clorofórmio, por metanol e por água e depois tratou-se com uma resina de permuta de iões fortemente ácida "Dowex 50" (tipo H⁺). À fracção resultante adicionou-se 40 µl de trietilamina e depois destilou-se sob pressão reduzida. Com o resíduo obtido preparou-se uma suspensão em dioxano e a seguir liofilizou-se essa suspensão para proporcionar uma quantidade de 38 mg de um sal de trietilamina derivado do composto em epígrafe com o aspecto de um pó branco.

Ponto de Fusão: 148-150°C (com coloração e aspecto de geleia)

$[\alpha]_D^{25}$: +10.1° [c=0.6, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)]

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3400, 2925, 2855, 2680, 2500, 1745, 1645, 1550, 1470, 1385, 1040

RMN (CDCl₃-CD₃OD), δ(ppm): 0.90 (12H, t), 1.28 (s), 2.1-2.5 (8H, m), 3.1-3.3 (12H, lr.)

EXEMPLO 6

1) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-6-[2-desoxi-4-O-difenilfosfono-3-O-(N-dodecanoilglicil)-6-O-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino-β-D-glicopiranosil]-4-O-difenilfosfono-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-[(N-dodecanoil-N-metilglicil)amino]-α-D-glicopiranosido

Dissolveu-se em 5 ml de cloreto de metileno anidro uma quantidade de 500 mg do composto preparado no

Exemplo 1-1) e a essa solução adicionou-se 0.04 ml de piridina, 139 mg de fosforocloridato de difenilo e 64 mg de 4-dimetilaminopiridina pela ordem indicada e à temperatura ambiente e depois agitou-se durante a noite. Diluiu-se a mistura de reação com cloreto de metileno, lavou-se sucessivamente com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 10%, com uma solução aquosa saturada de hidrogeno-carbonato de sódio e finalmente com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e a seguir secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida e depois purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura na proporção de 40:1 (v/v) constituída por clorofórmio e por metanol para proporcionar uma quantidade de 368 mg do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa.

$[\alpha]_D^{25}$: +21.9° (c=0.8, clorofórmio)

2) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-6-O-(2-desoxi-4-O-difenilfosfono)-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-[(N-dodecanoil-N-metilglicil)amino]-β-D-glicopiranosil)-4-O-difenilfosfono-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-[(N-dodecanoil-N-metilglicil)amino]-α-D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-2) tratou-se uma quantidade de 350 mg do composto obtido no passo 1) anterior com zinco em pó numa solução de ácido acético e depois fez-se reagir com N-dodecanoil-N-metilglicina para proporcionar uma quantidade de 244 mg do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa.

$[\alpha]_D^{25}$: +3.5° (c=0.6, clorofórmio)

3) Preparação de 2-fosfonoxietil-2-desoxi-6-O-(2-desoxi-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-[(N-dodecanoil-N-metilglicil)amino]-4-O-fosfono-β-D-glicopiranosil)-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-[(N-dodecanoil-N-metilglicil)amino]-4-O-fosfono-α-D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-3) submeteu-se uma quantidade de 238 mg do composto preparado no passo 2) anterior a uma reacção de redução catalítica para proporcionar uma quantidade de 101 mg do composto em epígrafe com o aspecto de um pó branco.

Ponto de Fusão: 184-189°C (com coloração e aspecto de geleia)

$[\alpha]_D^{25}$: -4.3° [c=0.6, clorofórmio:metanol = 3.1 (v/v)]

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3280, 2900, 1740, 1660, 1640

RMN (CDCl_3 - CD_3OD), δ (ppm): 0.89 (12H, t, J=7.0Hz), 1.28 (s 1r), 1.62 (8H, 1r), 2.24-2.31 (4H, m), 2.40-2.42 (4H, m), 2.91-2.96, 3.09, 3.12 (total 6H, s cada um), 4.84 (1H, d), 5.19 (1H, t), 5.31 (1H, t)

EXEMPLO 7

- 1) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-3-O-[(R)-3-benziloxitetradecanoil]-2-[(R)-3-benziloxitetradecanoilamino]-2-desoxi-6-O-(2-desoxi-4-O-difenilfosfono-6-O-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-3-O-[(R)-3-(2,2,2-tricloroetoxicarboniloxi)tetradecanoil]-β-D-glicopiranosil)-α-D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-1) fez-se reagir uma quantidade de 409 mg de 1-O-acetil-2-desoxi-4-O-difenilfosfono-6-O-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-3-O-[(R)-3-(2,2,2-tricloroetoxicarboniloxi)tetradecanoil]-D-glicopiranosose com ácido bromídrico para proporcionar uma substância oleosa e depois fez-se reagir essa substância oleosa resultante com 370 mg de 2-(difenilfosfonoxi)etil-3-O-[(R)-3-benziloxitetradecanoil]-2-[(R)-3-benziloxitetradecanoilamino]-2-desoxi-α-D-glicopiranosido em presença de cianeto de mercúrio(II) para proporcionar uma quantidade de 577 mg do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa e viscosa de cor amarelo ténue.

$[\alpha]_D^{25}$: +20.2° (c=0.2, clorofórmio)

- 2) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-3-O-[(R)-3-benziloxitetradecanoil]-2-[(R)-3-benziloxitetradecanoilamino]-2-desoxi-6-O-(2-desoxi-4-O-difenilfosfono-3-O-[(R)-3-hidroxitetradecanoil]-2-[(R)-3-hidroxitetradecanoilamino]-β-D-glicopiranosil)-α-D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo

1-2) tratou-se uma quantidade de 555 mg do composto preparado no passo 1) anterior com uma solução de zinco em pó em ácido acético e depois fez-se reagir o produto de reacção com 93 mg de ácido (R)-3-hidroxitetradecanóico para proporcionar uma quantidade de 312 mg do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa incolor.

$[\alpha]_D^{25}$: +6.3° (c=0.7, clorofórmio)

3) Preparação de 2-fosfonoxietil-2-desoxi-6-O-(2-desoxi-3-O-
-[(R)-3-hidroxitetradecanoil]-2-[(R)-3-
-hidroxitetradecanoilamino]-4-O-fosfono-β-D-
-glicopiranosil)-3-O-[(R)-3-hidroxitetradecanoil]-2-[(R)-
-hidroxitetradecanoilamino]-α-D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 4-3) efectuou-se a redução de uma quantidade de 294 mg do composto preparado no passo 2) anterior cataliticamente em presença de um catalisador constituído por 5% de paládio-em-carvão para proporcionar o composto em epígrafe. Tratou-se esse composto com uma solução aquosa de trietilamina a 0.1% para proporcionar 76 mg de um sal de trietilamina derivado do composto em epígrafe com o aspecto de um pó branco. Tratou-se parte desse produto com uma resina de permuta de iões fortemente ácida para proporcionar uma forma livre do composto em epígrafe com o aspecto de um pó branco.

Os dados seguintes referem-se ao composto sob forma livre.

$[\alpha]_D^{25}$: -1.8° (c=0.5, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v))

Ponto de Fusão: 155-158°C (com coloração e aspecto de geleia)

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3440, 2930, 2860, 1740, 1660

RMN (CDCl_3 - CD_3OD), δ (ppm): 0.90 (12H, t), 2.3-2.5 (8H, m), 5.2 (2H, m)

EXEMPLO 8

- 1) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-4-O-[3-(benziloxicarbonil)propionil]-2-desoxi-6-O-[2-desoxi-4-O-difenilfosfono-3-O-(N-dodecanoilglicil)-6-O-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- β -D-glicopiranosil]-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-tetradecanoilamino- α -D-glicopiranosido

Dissolveu-se em 6 ml de cloreto de metileno anidro uma quantidade de 483 mg de 2-(difenilfosfonoxi)etil-2-desoxi-6-O-[2-desoxi-4-O-difenilfosfono-3-O-(N-dodecanoilglicil)-6-O-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- β -D-glicopiranosil]-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-tetradecanoilamino- α -D-glicopiranosido e depois adicionou-se a essa solução 108 mg de succinato de monobenzilo e 16 mg de dimetilaminopiridina. À solução obtida adicionou-se 107 mg de diciclo-hexil-carbo-di-ímda sob arrefecimento com gelo. Deixou-se a temperatura do líquido aumentar até à temperatura ambiente e depois agitou-se a mistura durante 1 hora. Removeu-se por filtração quaisquer substâncias insolúveis e depois lavou-se o filtrado com ácido clorídrico 1N e a seguir secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida e depois purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando como eluente uma solução de clorofórmio contendo 10% de acetona e depois uma solução de clorofórmio contendo 3% de metanol para proporcionar uma

quantidade de 113 mg do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa.

$[\alpha]_D^{25}$: +35.6° (c=1.1, clorofórmio)

2) Preparação de 2-(difenilfosfonoxi)etil-4-O-[3-(benziloxicarbonil)propionil]-2-desoxi-6-O-[2-desoxi-4-O-difenilfosfono-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-tetradecanoilamino-β-D-glicopiranosil]-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-tetradecanoilamino-α-D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1-2) tratou-se uma quantidade de 327 mg do composto preparado no passo 1) anterior com uma solução de zinco em pó em ácido acético e depois fez-se reagir o produto obtido com ácido tetradecanóico para proporcionar uma quantidade de 226 mg do composto em epígrafe com o aspecto de uma substância oleosa.

$[\alpha]_D^{25}$: +29.6° (c=1.2, clorofórmio)

3) Preparação de 2-fosfonoxietil-4-O-(3-carboxipropionil-2-desoxi-6-O-[2-desoxi-3-O-(N-dodecanoilglicil)-4-O-fosfono-2-tetradecanoilamino-β-D-glicopiranosil]-3-O-(N-dodecanoilglicil)-2-tetradecanoilamino-α-D-glicopiranosido

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 4-3) fez-se reagir uma quantidade de 204 mg do composto preparado no passo 2) anterior para proporcionar uma quantidade de 97 mg do composto em epígrafe com o aspecto de um pó branco.

Ponto de Fusão: 150-155°C (com coloração e aspecto de geleia)

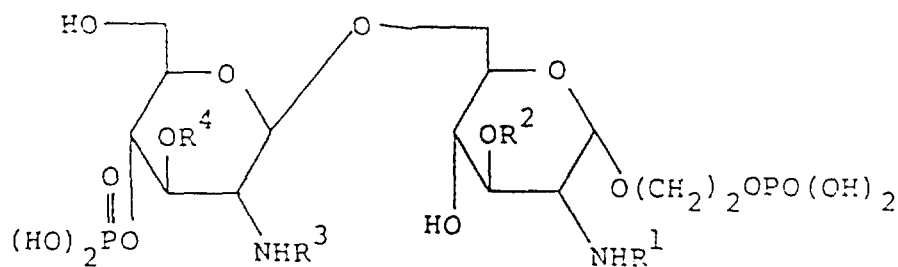
$[\alpha]_D^{25}$: +24.4° (c=0.5, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v))

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3300, 2925, 2855, 1755, 1660, 1555

RMN (CDCl_3 - CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 0.89 (12H, t), 1.27 (s), 2.2-2.3 (8H, m), 2.6-2.7 (4H, m), 4.18 (2H, m), 4.27 (2H, m), 4.61 (1H, d), 4.82 (1H, d), 5.06 (1H, t), 5.24 (1H, t), 5.30 (1H, t)

EXEMPLOS 9 A 81

Por um processo idêntico ao descrito nos Exemplos 1 a 8 efectuou-se a preparação dos compostos a seguir enumerados representados pela fórmula geral (Ia).



(Ia)

Exemplo

n°	R ⁴	R ³	R ²	R ¹
9	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$
10	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$
11	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$
12	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
13	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_7\text{NHCO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
14	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{COCH}-\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{COCH}-\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$
15	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{COCH}-\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{COCH}-\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$
16	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$
17	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCHNHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCHNHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$

Exemplo

n°	R ⁴	R ³	R ²	R ¹
18	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$
19	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$
20	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
21	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$
22	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$
23	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$
24	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}-$ $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}-$ $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
25	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$
26	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$
27	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$

Exemplo nº	R ⁴	R ³	R ²	R ¹
28	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
29	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$
30	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$
31	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$
32	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$
33	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$
34	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$
35	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$
36	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$
37	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{N}-\text{CO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$

Exemplo n°	R ⁴	R ³	R ²	R ¹
38	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$
39	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3 \end{array}$
40	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
41	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$
42	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$
43	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$
44	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_7\text{NHCO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_7\text{NHCO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
45	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$
46	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$

Exemplo

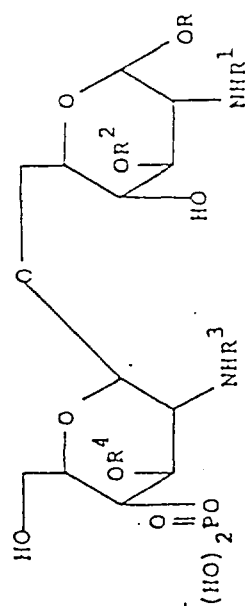
n°	R ⁴	R ³	R ²	R ¹
47	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
48	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ -\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CHNHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ -\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CHNHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3 \end{array}$
49	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CONH}_2 \\ \\ -\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CHNHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CHNHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$
50	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$		$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	
51	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$		$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	
52	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$
53	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$
54	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
55	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{COCH}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$
56	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$

Exemplo

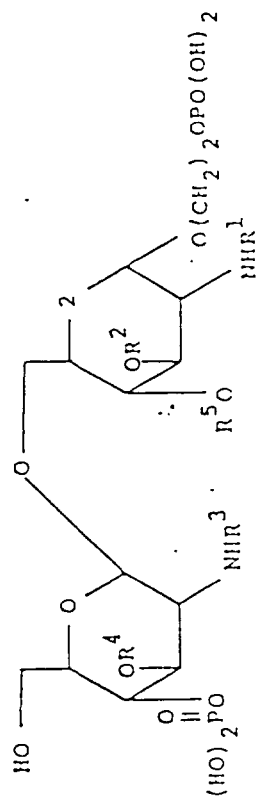
n°	R^4	R^3	R^2	R^1
57	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$
58	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$
59	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}-$ $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
60	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3 \end{array}$
61	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
62	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
63	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_7\text{NHCO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
64	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$
65	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3 \end{array}$

Exemplo

n°	R ⁴	R ³	R ²	R ¹
66	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ OH 	$-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ OH 	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$
67	$-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ OH 	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ OH
68	$-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ OH 	$-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ OH 	$-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ OH 	$-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ OH
69	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$
70	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
71	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$
72	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$
73	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$
74	$-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ OH 	$-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ OH 	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$



Exemplo n°	R ⁴	R ³	R ²	R ¹	R
75	-COCH ₂ NHCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	-COCH ₂ NHCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	-CH(CH ₂ COOH) ₂
76	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	-CH(CH ₂ COOH) ₂
77	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	-CO(CH ₂)CH ₃	-CH ₂ COOH



Exemplo nº	R ⁴	R ³	R ⁵	R ²	R ¹
78	-CO(CH ₂) ₂ CO(CH ₂) ₉ CH ₃	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	-COCO ₂ H	-CO(CH ₂) ₂ CO(CH ₂) ₉ CH ₃	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃
79	-COCH ₂ NHCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	-PO(OH) ₂	-COCH ₂ NHCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃
80	-COCH ₂ NHCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	-CO(CH ₂) ₅ NHCO(CH ₂) ₆ CH ₃	-PO(OH) ₂	-COCH ₂ NHCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃
81	-COCH ₂ NHCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	-CO(CH ₂) ₅ NHCO(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₂ CO- CH ₂ COOH	-COCH ₂ NHCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	-CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃

As propriedades físicas dos compostos dos Exemplos 9 a 81 são as que a seguir se indica:

Exemplo nº	Propriedades físicas
9	Ponto de fusão: 140-150°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +13.3° (c=0.6, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3400, 2930, 2855, 1750, 1660, 1560 RMN (CDCl₃-CD₃OD), δ(ppm): 0.90 (12H, t), 1.32 (s), 2.1-2.3 (8H, m), 5.10 (1H, t), 5.38 (1H, t)
10	Ponto de fusão: 174-180°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +11.8° (c=0.7, clorofórmio:metanol = 1:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3425, 2930, 2854, 1745, 1675, 1470 RMN (CDCl₃-CD₃OD), δ(ppm): 0.89 (12H, t), 1.28 (s), 2.27 (2H, t), 2.4-2.8 (12H, m), 2.93 (2H, m), 4.81 (1H, m), 5.14 (1H, t), 5.32 (1H, m)

Exemplo nº	Propriedades físicas
11	Ponto de fusão: 159-167°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +10.2° (c=0.6, clorofórmio:metanol = 1:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3330, 2925, 2855, 1745, 1655, 1560, 1470, 1025 RMN (CDCl_3-CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 0.89 (12H, t), 1.27 (s), 2.20 (6H, m), 2.46 (2H, t), 2.6-2.8 (4H, m), 3.25 (2H, m), 3.63 (1H, m), 3.71 (1H, m), 3.90 (8H, m), 4.18 (4H, m), 4.76 (1H, d), 5.13 (1H, t), 5.24 (5H, t)
12	Ponto de fusão: 165-171°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +9.0° (c=0.6, clorofórmio:metanol = 1:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3320, 2925, 2855, 1710, 1645, 1555, 1470 RMN (CDCl_3-CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 0.89 (12H, t), 1.27 (s), 2.17 (6H, m), 2.47 (4H, m), 2.60 (4H, m), 2.73 (4H, m), 4.25 (1H, q), 4.75 (1H, d), 5.12 (1H, t), 5.25 (1H, t)

Exemplo nº	Propriedades físicas
13	Ponto de fusão: 169-173°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +16.4° (c=0.7, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3425, 2925, 2855, 1735, 1645, 1555 RMN (CDCl_3-CD_3OD), δ(ppm): 0.90 (12H, t), 2.2-2.4 (10H, m), 3.18 (2H, t), 5.16 (1H, t), 5.36 (1H, t)
14	Ponto de fusão: 161-165°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +9.2° (c=0.6, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3405, 2930, 2855, 1760, 1660, 1550 RMN (CDCl_3-CD_3OD), δ(ppm): 0.90 (12H, t), 2.2-2.5 (8H, m), 2.96 e 3.04 (total 6H, s cada um), 5.18 (1H, t), 5.34 (1H, t)

Exemplo nº	Propriedades físicas
15	Ponto de fusão: 144-147°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: -2.4° (c=0.8, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3405, 2925, 2855, 1745, 1655, 1555 RMN (CDCl_3-CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 0.90 (12H, t), 2.2-2.5 (8H, m), 2.82 e 3.02 (total 6H, s cada um), 4.88 (1H, d), 5.16 (1H, t), 5.29 (1H, t)
16	Ponto de fusão: 150-154°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +16.8° (c=0.6, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3450, 2930, 2860, 1745, 1675, 1470 RMN (CDCl_3-CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 0.88 (12H, t), 1.26 (1r), 2.3-2.8 (18H, m), 2.96 e 3.10 e 3.18 (total 6H, s cada um), 5.16 (1H, m), 5.34 (1H, m)

Exemplo nº	Propriedades físicas
17	Ponto de fusão: 190-193°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: -5.4° (c=0.7, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3305, 2925, 2855, 1750, 1650 RMN (CDCl_3-CD_3OD), δ(ppm): 0.90 (12H, t), 2.1-2.4 (8H, m), 5.16 (1H, t), 5.38 (1H, t)
18	Ponto de fusão: 175-177°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: -2.2° (c=0.8, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3310, 2925, 2855, 1745, 1660, 1555 RMN (CDCl_3-CD_3OD), δ(ppm): 0.89 (12H, t), 2.1-2.4 (8H, m), 5.18 (1H, t), 5.32 (1H, t)

Exemplo nº	Propriedades físicas
19	Ponto de fusão: 145-150°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +1.7° (c=0.6, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3300, 2925, 2855, 1755, 1685, 1645, 1555 RMN (CDCl_3-CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 0.90 (12H, t), 1.30 (s), 2.29 (4H, t), 5.24 (4H, t), 4.73 (1H, d), 4.84 (1H, d), 5.19 (1H, t), 5.32 (1H, t)
20	Ponto de fusão: 165-168°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +10.2° (c=0.5, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3310, 2930, 2865, 1735, 1645, 1555 RMN (CDCl_3-CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 0.90 (12H, t-1r), 1.30 (s), 2.20 (12H, t), 2.36 (4H, m), 3.19 (8H, t), 4.68 (1H, d), 4.79 (1H, d), 5.16 (1H, t), 5.24 (1H, t)

Exemplo nº	Propriedades físicas
21	Ponto de fusão: 178-183°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +16.8° (c=0.5, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3315, 2925, 2855, 1735, 1660, 1570 RMN (CDCl_3-CD_3OD), δ(ppm): 0.88 (12H, t), 1.26 (s), 2.20 (8H, m), 5.18 (1H, t), 2.56 (4H, m), 5.30 (1H, t)
22	Ponto de fusão: 151-160°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +2.4° (c=0.3, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3350, 2925, 2855, 1750, 1647, 1555 RMN (CDCl_3-CD_3OD), δ(ppm): 0.88 (12H, t), 1.26 (s), 2.2-2.7 (16H, m), 5.18 (1H, t), 5.30 (1H, t)

Exemplo nº	Propriedades físicas
23	Ponto de fusão: 160-164°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +14.5° (c=0.7, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3330, 2930, 2860, 1755, 1660, 1565 RMN (CDCl_3-CD_3OD), δ(ppm): 0.90 (12H, t), 1.32 (s), 2.1-2.3 (8H, m), 5.10 (1H, t), 5.38 (1H, t)
24	Ponto de fusão: 168-174°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +6.6° (c=0.3, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3315, 2930, 2860, 1760, 1660, 1555 RMN (CDCl_3-CD_3OD), δ(ppm): 0.88 (12H, t), 1.26 (s), 2.1-2.8 (20H, m), 5.20 (1H, t), 5.34 (1H, t)

Exemplo nº	Propriedades físicas
25	Ponto de fusão: 160-170°C (com coloração gradual e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +21.7° (c=0.6, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3450, 2930, 2860, 1760, 1675, 1470 RMN (CDCl₃-CD₃OD), δ(ppm): 0.90 (12H, t), 1.32 (s), 2.43 (8H, m), 2.96 e 3.08 e 3.16 (total 12H, cada um m, s, s), 4.87 (2H, m), 5.20 (1H, m), 5.47 (1H, m)
26	Ponto de fusão: 166-170°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +10.6° (c=1.0, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3330, 2925, 2855, 1745, 1660, 1560 RMN (CDCl₃-CD₃OD), δ(ppm): 0.88 (12H, t), 1.26 (s), 2.1-2.4 (8H, m), 3.5-3.8 (4H, m), 3.94 (6H, m), 4.20 (4H, m), 4.79 (1H, d), 5.19 (1H, t), 5.25 (1H, t)

Exemplo nº	Propriedades físicas
27	Ponto de fusão: 160-162°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +12.9° (c=0.7, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3320, 2925, 2855, 1730, 1655, 1565 RMN (CDCl₃-CD₃OD), δ(ppm): 0.90 (12H, t), 2.18 (8H, m), 2.36 (4H, m), 3.20 (4H, m), 4.78 (1H, d), 5.2 (2H, m)
28	Ponto de fusão: 162-165°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +10.7° (c=0.6, clorofórmio:metanol:água = 8:3:1 (v/v) camada inferior) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3315, 2925, 2860, 1760, 1645, 1555 RMN (CDCl₃-CD₃OD), δ(ppm): 0.90 (12H, t), 2.1-2.4 (12H, m), 3.1-3.3 (4H, t), 5.20 (1H, t), 5.37 (1H, t)

Exemplo nº	Propriedades físicas
29	Ponto de fusão: 160-164°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +14.1° (c=0.7, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3410, 2925, 2855, 1750, 1645, 1560 RMN (CDCl_3-CD_3OD), δ(ppm): 0.90 (12H, t), 2.1-2.4 (8H, m), 5.18 (1H, t), 5.38 (1H, t)
30	Ponto de fusão: 165-168°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +8.6° (c=0.7, clorofórmio:metanol:água = 6:4:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3315, 3100, 2925, 2855, 1745, 1660, 1565 RMN (CDCl_3-CD_3OD), δ(ppm): 0.90 (12H, t), 2.2-2.5 (12H, m), 4.81 (1H, d), 5.19 (1H, t), 5.35 (1H, t)

Exemplo nº	Propriedades físicas
31	Ponto de fusão: 177-185°C (com coloração gradual e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +3.7° (c=0.6, clorofórmio:metanol:água = 6:4:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3315, 2930, 2855, 1750, 1660, 1560 RMN ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$), $\delta(\text{ppm})$: 0.88 (12H, t), 1.26 (s), 2.1-2.5 (10H, m), 5.18 (1H, t), 5.34 (1H, t)
32	$[\alpha]_D^{25}$: +2.4° (clorofórmio:metanol:água: trietilamina = 8:3:0.5:0.01 (v/v)) RMN ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$), $\delta(\text{ppm})$: 0.90 (12H, t), 1.28 (s), 2.1-2.4 (8H, m), 5.16 (1H, t), 5.32 (1H, t)
33	Ponto de fusão: 170-175°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +5.2° (c=0.6, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3300, 2925, 2855, 1750, 1680, 1565 RMN ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$), $\delta(\text{ppm})$: 0.90 (12H, t), 1.30 (s), 2.2-2.5 (8H, m), 5.20 (1H, m), 5.37 (1H, m)

Exemplo
nº

Propriedades físicas

34 Ponto de fusão: 182-185°C (com coloração e aspecto de geleia)

$[\alpha]_D^{25}$: +11.5° (c=0.7, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v))

IV $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3315, 2925, 2855, 1735, 1645, 1560

RMN (CDCl_3 - CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 0.90 (12H, t), 2.1-2.4 (12H, m), 3.1-3.3 (4H, m), 5.1-5.4 (2H, m)

35 Ponto de fusão: 157-162°C (com coloração e aspecto de geleia)

$[\alpha]_D^{25}$: +13.8° (c=0.5, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v))

IV $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3330, 2930, 2860, 1755, 1660, 1565

RMN (CDCl_3 - CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 0.91 (12H, t), 1.32 (s), 2.1-2.3 (8H, m), 5.10 (1H, t), 5.38 (1H, t)

Exemplo nº	Propriedades físicas
36	Ponto de fusão: 168-172°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +14.6° (c=1.0, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3320, 2930, 2860, 1755, 1660, 1565 RMN (CDCl_3-CD_3OD), δ(ppm): 0.91 (12H, t), 1.32 (1r), 2.12-2.32 (8H, m), 5.18 (1H, m), 5.36 (1H, m)
37	Ponto de fusão: 175-180°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +9.9° (c=0.7, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3300, 2930, 2860, 1750, 1675, 1580, 1560 RMN (CDCl_3-CD_3OD), δ(ppm): 0.89 (12H, t), 1.30 (2), 2.2-2.5 (8H, m), 2.95 e 3.12 (total 9H. m cada um), 4.85 (1H, d), 5.18 (1H, t), 5.35 (1H, m)

Exemplo nº	Propriedades físicas
38	Ponto de fusão: 170-175°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +14.9° (c=0.6, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3450, 3300, 2930, 2860, 1755, 1675, 1575 RMN (CDCl_3-CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 0.91 (12H, t), 1.32 (s), 2.29 (2H, m), 2.43 (6H, m), 2.94 e 3.12 (total 9H, m cada um), 4.83 (1H, m), 5.18 (1H, m), 5.44 (1H, m)
39	Ponto de fusão: 166-174°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +9.2° (c=0.6, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3310, 2930, 2860, 1760, 1660, 1565 RMN (CDCl_3-CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 0.88 (12H, t), 1.26 (s), 2.1-2.4 (20H, m), 2.94 (3H, s), 3.04 (3H, s), 5.18 (1H, t), 5.36 (1H, t)

Exemplo nº	Propriedades físicas
40	Ponto de fusão: 170-186°C (com coloração gradual e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +7.8° (c=1.1, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3310, 2930, 2860, 1750, 1660, 1565 RMN (CDCl_3-CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 0.88 (12H, t), 1.26 (s), 2.20 (8H, t), 2.43 (4H, t), 2.94 (1H, m), 3.11 (6H, s), 3.19 (4H, m), 4.81 (1H, m), 5.19 (1H, t), 5.38 (1H, t)
41	Ponto de fusão: 184-186°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +6.0° (c=0.5, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3460, 1758, 1662, RMN (CDCl_3-CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 0.88 (12H, t), 1.26 (s), 2.1-2.5 (8H, m), 2.94, 3.12 (total 6H, s), 4.80 (1H, m), 5.18 (1H, m), 5.38 (1H, m)

Exemplo nº	Propriedades físicas
42	Ponto de fusão: 155-165°C (com coloração gradual e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +8.2° (c=0.7, clorofórmio:metanol:água = 6:4:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3320, 2930, 2850, 1760, 1645, 1565 RMN (CDCl_3-CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 0.90 (12H, t), 1.30 (s), 2.2 (12H, m), 3.18 (4H, t-1r), 5.19 (1H, t), 5.36 (1H, t)
43	Ponto de fusão: 165-168°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +23.6° (c=0.6, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3450, 2925, 2855, 1735, 1675, 1635 RMN (CDCl_3-CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 0.90 (12H, t), 1.30 (s), 2.3-2.5 (8H, m), 2.92 e 3.07 e 3.09 (total 6H, s), 4.74 (1H, m), 4.87 (1H, d), 5.14 (1H, t), 5.38 (1H, t)

Exemplo nº	Propriedades físicas
44	Ponto de fusão: 177-179°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +11.7° (c=0.7, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3310, 2860, 1734, 1659, 1560 RMN (CDCl_3-CD_3OD), δ(ppm): 0.90 (12H, t), 2.1-2.4 (12H, m), 3.10 (4H, t), 5.1-5.3 (2H, m)
45	Ponto de fusão: 145-150°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +7.6° (c=0.8, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3300, 1760, 1665, 1555 RMN (CDCl_3-CD_3OD), δ(ppm): 0.90 (12H, t), 1.30 (s), 2.30 (8H, m), 4.84 (1H, d), 5.19 (1H, t), 5.33 (1H, t)

Exemplo nº	Propriedades físicas
46	Ponto de fusão: 148-153°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +18.4° (c=0.9, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3300, 1745, 1645, 1555 RMN ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$), $\delta(\text{ppm})$: 0.90 (12H, t), 1.30 (s), 2.30 (8H, m), 4.86 (1H, d), 5.16 (1H, t), 5.34 (1H, t)
47	Ponto de fusão: 155-158°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +11.6° (c=0.7, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3320, 1745, 1645, 1560 RMN ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$), $\delta(\text{ppm})$: 0.89 (12H, t), 1.26 (s), 2.1-2.4 (12H, m), 3.18 (4H, lr), 4.67 (1H, d), 5.2 (2H, m)
48	RMN ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$), $\delta(\text{ppm})$: 0.88 (12H, t), 1.26 (s), 1.9-2.1 (4H, m), 2.2-2.4 (8H, m), 5.16 (1H, t), 5.30 (1H, t)

Exemplo
nº

Propriedades físicas

49 $[\alpha]_D^{25}$: +4.3° (c=0.8, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v))

RMN (CDCl₃-CD₃OD), δ(ppm): 0.88 (12H, t), 1.26 (s), 1.9-2.2 (4H, m), 2.2-2.4 (8H, m), 4.80 (1H, d), 5.14 (1H, t), 5.30 (1H, t)

50 $[\alpha]_D^{25}$: +14.1° (c=0.7, clorofórmio:metanol:água = 8:3:0.5 (v/v))

RMN (CDCl₃-CD₃OD), δ(ppm): 0.88 (6H, t), 1.26 (s), 1.4-1.8 (m), 2.08 (4H, m), 2.34 (4H, m), 4.63 (1H, d), 4.78 (1H, d), 5.20 (2H, m)

51 $[\alpha]_D^{25}$: +16.6° (c=1.0, clorofórmio:metanol:água = 8:3:0.5 (v/v))

RMN (CDCl₃-CD₃OD), δ(ppm): 0.88 (6H, t), 1.26 (s), 1.4-1.8 (m), 2.20 (4H, m), 2.36 (4H, m), 4.86 (1H, d), 5.14 (1H, t), 5.30 (1H, t)

Exemplo nº	Propriedades físicas
52	Ponto de fusão: 148-153°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +10.0° (c=0.7, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3320, 2925, 2855, 1745, 1645, 1565 RMN (CDCl_3-CD_3OD), δ(ppm): 0.90 (12H, t), 1.30 (s), 2.2-2.3 (8H, m), 4.70 (1H, d), 4.81 (1H, d), 5.16 (1H, t), 5.31 (1H, t)
53	Ponto de fusão: 135-138°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +13.3° (c=0.7, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3405, 2925, 2855, 1720, 1660, 1555 RMN (CDCl_3-CD_3OD), δ(ppm): 0.88 (12H, t), 1.26 (1r), 2.3-2.8 (24H, m), 5.16 (1H, m), 5.30 (1H, m)

Exemplo

nº

Propriedades físicas

54 Ponto de fusão: 168-173°C (com coloração e aspecto de geleia)

$[\alpha]_D^{25}$: +9.4° (c=0.5, clorofórmio:metanol:água = 6:4:1 (v/v))

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3350, 2930, 1745, 1660, 1570

RMN (CDCl_3 - CD_3OD), δ (ppm): 0.90 (12H, t), 1.30 (s), 2.1-2.3 (10H, m), 3.18 (2H, t), 4.78 (2H, m), 5.18 (1H, t), 5.35 (1H, t)

55 Ponto de fusão: 182-188°C (com coloração e aspecto de geleia)

$[\alpha]_D^{25}$: +11.8° (c=0.7, clorofórmio:metanol = 1:1 (v/v))

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3310, 2926, 2854, 1749, 1677, 1563

RMN (CDCl_3 - CD_3OD), δ (ppm): 0.89 (12H, t), 1.28 (s), 2.28 (4H, m), 2.4-2.8 (8H, m), 3.09, 3.13 (total 6H, s cada um), 3.6-4.3 (m), 4.82 (1H, d), 5.12 (1H, t), 5.34 (1H, t)

Exemplo nº	Propriedades físicas
56	Ponto de fusão: 160-165°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +16.8° (c=0.5, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3330, 2925, 2855, 1735, 1645, 1550 RMN (CDCl_3-CD_3OD), δ(ppm): 0.89 (12H, t), 1.27 (s), 2.1-2.4 (10H, m), 3.16 (12H, t), 4.27 (1H, q), 4.76 (1H, d), 4.79 (1H, d), 5.12 (1H, dd), 5.33 (1H, t)
57	Ponto de fusão: 158-162°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +13.0° (c=0.4, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3328, 2926, 2854, 1749, 1659, 1563 RMN (CDCl_3-CD_3OD), δ(ppm): 0.89 (12H, t), 1.27 (s), 1.5-1.6 (8H, m), 2.1-2.3 (8H, m), 5.14 (1H, t), 5.32 (1H, t)

Exemplo nº	Propriedades físicas
58	Ponto de fusão: 168-172°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +14.2° (c=0.6, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3320, 2925, 2855, 1750, 1660, 1565 RMN (CDCl_3-CD_3OD), δ(ppm): 0.81 (12H, t), 1.18 (s), 1.5-1.6 (8H, m), 2.0-2.2 (8H, m), 5.05 (1H, t), 5.23 (1H, t)
59	Ponto de fusão: 184-187°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +15.4° (c=0.6, clorofórmio:metanol = 1:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3430, 2930, 2855, 1755, 1660, 1565, 1470, 1385

Exemplo nº	Propriedades físicas
60	Ponto de fusão: 178-182°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +9.5° (c=0.6, clorofórmio:metanol = 1:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3405, 2930, 2855, 1760, 1660, 1555, 1470, 1205, 1025 RMN (CDCl_3-CD_3OD), δ(ppm): 0.89 (12H, t), 1.27 (s), 1.61 (m), 2.12-2.36 (10H, m), 2.91, 3.03 (total 3H, s cada um), 4.77 (1H, d), 5.14 (1H, t), 5.321 (1H, t)
61	Ponto de fusão: 192-198°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +7.8° (c=0.5, clorofórmio:metanol = 1:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3355, 2930, 2855, 1745, 1660, 1565, 1470, 1385, 1210 RMN (CDCl_3-CD_3OD), δ(ppm): 0.89 (12H, t), 1.28 (s), 1.60 (m), 2.12-2.38 (10H, m), 3.16 (2H, t), 3.53 (2H, m), 3.62 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.90 (8H, m), 4.16 (6H, m), 4.23 (1H, q), 4.59 (1H, d), 5.15 (1H, t), 5.21 (1H, t)

Exemplo

n°

Propriedades físicas

62 Ponto de fusão: 194-195°C (com coloração e aspecto de geleia)

$[\alpha]_D^{25}$: +7.2° (c=0.8, clorofórmio:metanol = 1:1 (v/v))

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3320, 2930, 2855, 1745, 1660, 1555, 1025

RMN (CDCl_3 - CD_3OD), δ (ppm): 0.89 (12H, t), 1.27 (s), 1.60 (m), 2.03-2.35 (12H, m), 3.16 (5H, m), 3.50 (2H, m), 3.54 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.88 (2H, m), 4.15 (5H, m), 4.27 (1H, q), 4.77 (1H, d), 5.15 (1H, t), 5.23 (1H, t)

63 Ponto de fusão: 177-182°C (com coloração e aspecto de geleia)

$[\alpha]_D^{23}$: +11.6° (c=0.5, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v))

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3330, 2925, 2855, 1755, 1650, 1555, 1470

RMN (CDCl_3 - CD_3OD), δ (ppm): 0.89 (12H, t), 1.27 (s), 2.13-2.27 (10H, m), 3.16 (2H, t), 4.74-4.77 (2H, t), 5.15 (1H, t), 5.32 (1H, t)

Handwritten mark resembling a stylized 'C' or '9'.

Exemplo n°	Propriedades físicas
64	Ponto de fusão: 173-177°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +9.5° (c=0.5, clorofórmio:metanol:água 6:4:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3330, 2925, 2855, 1755, 1660, 1565 RMN (CDCl_3-CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 0.89 (12H, t), 1.27 (s), 2.1-2.3 (10H, m), 3.17 (2H, m), 4.29 (1H, q), 4.75 (1H, d), 4.77 (1H, d), 5.14 (1H, dd), 5.33 (1H, dd)
65	RMN (CDCl_3-CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 0.90 (12H, t), 1.26 (s), 2.1-2.5 (8H, m), 4.83 (1H, d), 5.1-5.4 (2H, m)
66	Ponto de fusão: 148-151°C (com coloração e aspecto de geleia) RMN (CDCl_3-CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 0.90 (12H, t), 1.26 (s), 2.10-2.50 (8H, m), 4.82 (1H, d), 5.1-5.3 (2H, m)

Exemplo
nº

Propriedades físicas

67 Ponto de fusão: 166.5-168.5°C (com coloração gradual e aspecto de geleia)

RMN (CDCl₃-CD₃OD), δ(ppm): 0.90 (12H, t), 1.26 (s), 2.16 (2H, t), 2.32 (4H, m), 2.50 (2H, d), 4.82 (1H, d), 5.16 (1H, t), 5.32 (1H, t)

68 Ponto de fusão: 155-158°C (com coloração e aspecto de geleia)

$[\alpha]_D^{25}$: +1.5° (c=0.5, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v))

IV $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3400, 2930, 2860, 1740, 1660,

RMN (CDCl₃-CD₃OD), δ(ppm): 0.90 (12H, t), 2.3-2.5 (8H, m), 5.2 (2H, m)

69 Ponto de fusão: 153.5-155.0°C (com coloração castanha gradual e aspecto de geleia)

$[\alpha]_D^{25}$: +13.3° (c=0.6, clorofórmio:metanol = 9:1 (v/v))

IV $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3445, 2530, 1740, 1660, 1560

RMN (CDCl₃-CD₃OD), δ(ppm): 0.90 (12H), 2.10-2.26 (4H, m), 2.26-2.46 (4H, m)

Exemplo nº	Propriedades físicas
70	Ponto de fusão: 156-158.5°C (com coloração castanha gradual e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +16.5° (c=0.9, clorofórmio:metanol = 9:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3450, 2930, 1735, 1660, 1560 RMN (CDCl_3-CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 0.89 (12H, t), 1.30 (s), 2.10-2.45 (8H, m), 5.20 (m)
71	Ponto de fusão: 148-152°C (com coloração castanha gradual e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +14.5° (c=0.9, clorofórmio:metanol = 9:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3450, 2930, 1745, 1650, 1560 RMN (CDCl_3-CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 0.90 (12H, t), 1.30 (s), 2.10-2.50 (8H, m), 5.10-5.35 (2H, m)

Exemplo
nº

Propriedades físicas

72 Ponto de fusão: 156-158.5°C (com coloração
castanha gradual e aspecto de
geleia)

$[\alpha]_D^{25}$: +14.1° (c=0.9, clorofórmio:metanol =
9:1 (v/v))

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3350, 2930, 1730, 1660, 1560

RMN (CDCl_3 - CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 0.90 (12H, t), 1.30
(s), 2.1-2.5 (8H, m), 5.1-5.3 (2H, m)

73 Ponto de fusão: 184-188°C (com coloração
castanha gradual e aspecto de
geleia)

$[\alpha]_D^{25}$: +8.3° (c=0.7, clorofórmio)

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3455, 2925, 1745, 1665, 1555

RMN (CDCl_3 - CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 0.89 (12H, t), 2.1-2.5
(8H, m), 5.1-5.4 (2H, m)

4

Exemplo
nº

Propriedades físicas

74 Ponto de fusão: 169-171°C (com coloração e aspecto de geleia)

$[\alpha]_D^{25}$: +6.2° (c=1.22, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v))

RMN (CDCl₃-CD₃OD), δ(ppm): 0.90 (12H, t), 1.26 (s), 2.1-2.6 (8H, m), 4.80 (1H, d), 5.16 (1H, t), 5.34 (1H, t)

75 Ponto de fusão: 140-145°C (com coloração e aspecto de geleia)

$[\alpha]_D^{25}$: +10.3° (c=0.6, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v))

IV $\overset{\text{KBr}}{\underset{\text{v}_{\text{max}}}{\text{cm}^{-1}}}$: 3330, 2925, 2855, 1755, 1645, 1550

RMN (CDCl₃-CD₃OD), δ(ppm): 0.90 (12H, t), 1.30 (s), 2.1-2.3 (8H, m), 2.6-3.0 (4H, m), 4.89 (1H, d), 4.99 (1H, d), 5.09 (1H, t), 5.45 (1H, t)

76 Ponto de fusão: 142-147°C (com coloração e aspecto de geleia)

$[\alpha]_D^{25}$: +11.7° (c=0.7, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v))

RMN (CDCl₃-CD₃OD), δ(ppm): 0.90 (12H, t), 1.30 (s), 2.1-2.4 (8H, m), 5.10 (1H, t), 5.30 (1H, t)

Exemplo nº	Propriedades físicas
77	Ponto de fusão: 145-148°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +14.2° (c=0.5, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3450, 2925, 2855, 1740, 1640, RMN (CDCl_3-CD_3OD), δ(ppm): 0.90 (12H, t, J=6 Hz), 2.1-2.4 (8H, m), 4.80 (1H, d, J=4 Hz), 5.24 (2H, m)
78	Ponto de fusão: 149-153°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +20.6° (c=0.31, clorofórmio:metanol = 1:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3406, 2926, 2854, 1746, 1662, 1557 RMN (CDCl_3-CD_3OD), δ(ppm): 0.89 (12H, t), 1.27 (s), 2.23 (4H, m), 2.46 (6H, m), 2.59 (3H, m), 2.68 (3H, m), 4.89 (1H, d), 5.16 (1H, t), 5.25 (1H, t), 5.38 (1H, t)

Exemplo
nº

Propriedades físicas

79 Ponto de fusão: 170-175°C (com coloração e aspecto de geleia)

$[\alpha]_D^{25}$: +12.6° (c=0.5, clorofórmio:metanol:água = 6:4:1 (v/v))

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3320, 2925, 2855, 1755, 1660, 1560

RMN (CDCl_3 - CD_3OD), δ (ppm): 0.89 (12H, t), 1.27 (s), 2.1-2.3 (8H, m), 3.18 (4H, m), 4.72 (1H, d), 5.23 (1H, t), 5.33 (1H, dd)

80 Ponto de fusão: 172-175°C (com coloração e aspecto de geleia)

$[\alpha]_D^{25}$: +12.6° (c=0.5, clorofórmio:metanol:água = 6:4:1 (v/v))

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3320, 2920, 2850, 1755, 1655, 1550

RMN (CDCl_3 - CD_3OD), δ (ppm): 0.89 (12H, t), 1.27 (s), 2.1-2.3 (10H, m), 3.16 (2H, m), 4.28 (1H, q), 4.35 (1H, q), 4.69 (1H, d), 4.80 (1H, d), 5.21 (1H, t), 5.32 (1H, t)

4.

Exemplo nº	Propriedades físicas
81	Ponto de fusão: 170-175°C (com coloração e aspecto de geleia) $[\alpha]_D^{25}$: +20.2° (c=0.5, clorofórmio:metanol = 3:1 (v/v)) IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}: 3330, 2930, 2855, 1755, 1655, 1555, 1470 RMN ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$), $\delta(\text{ppm})$: 0.89 (12H, t), 2.15-2.3 (10H, m), 2.6-2.7 (4H, m), 3.17 (2H, m), 4.58 (1H, d), 4.83 (1H, d), 5.07 (1H, t), 5.23 (1H, t), 5.30 (1H, t)

EXEMPLO DE ENSAIO

Utilizou-se células de fibrossarcoma (Meth A) (2×10^5) induzidas num murganho BALB/c por metil-clolantreno as quais foram implantadas intracutâneamente nos flancos de murganhos BALB/c constituindo-se grupos de 7 murganhos. Utilizou-se um sal de trietilamina de cada um dos compostos de acordo com a presente invenção conforme indicado no Quadro 1 seguinte o qual foi dissolvido ou com o qual se preparou uma suspensão numa solução aquosa de trietilamina a 0.1% (v/v) para proporcionar uma solução ou suspensão com a concentração de 500 µg/ml. Administrou-se essa solução ou essa suspensão aos murganhos segundo doses de 100 µg/murganho através da veia da cauda decorridos 7, 12 e 21 dias após a implantação.

Determinou-se o efeito anti-tumor (%) sob o crescimento do fibrossarcoma dividindo o peso médio dos tumores do grupo de ensaio ao 21º dia pelo peso médio dos tumores do grupo de controlo (grupo não tratado) e multiplicando esse quociente por 100.

Para efeitos de comparação efectuou-se a mesma avaliação utilizando o composto A como composto de comparação. Os resultados obtidos estão agrupados no Quadro 1

Quadro 1

Composto do Exemplo	Efeito anti-tumor
	%
1	19
2	13
3	5
9	9
26	11
33	24
44	7
47	8
54	6
Composto A	15
Controlo	100

Conforme se conclui pelos resultados do Quadro 1, os compostos de acordo com a presente invenção exibem actividade anti-tumor igual ou superior à do Composto A.

EXEMPLO 2 DE ENSAIO

Utilizou-se um sal de trietilamina de cada um dos compostos de acordo com a presente invenção referenciados no Quadro 2 seguinte e com esse sal preparou-se uma solução ou uma suspensão numa solução aquosa de glicose a 5% (p/v) contendo 0.1% (v/v) de trietilamina de modo a obter-se uma solução ou uma suspensão na concentração de 100 µg/ml. Administrou-se essa solução ou essa suspensão a coelhos macho da estirpe NZW constituindo-se grupos de 3 coelhos, segundo níveis de dosagem correspondentes a 50 µg/kg através da veia

da orelha durante 3 dias consecutivos. Avaliou-se a toxicidade dos compostos através do número de animais mortos decorridas 24 horas após a última administração e dividindo esse número pelo número de animais submetidos a ensaio. Para efeitos de comparação refere-se que se administrou o Composto A segundo uma dose de 5 µg/kg. Os resultados obtidos encontram-se agrupados no Quadro 2.

Quadro 2

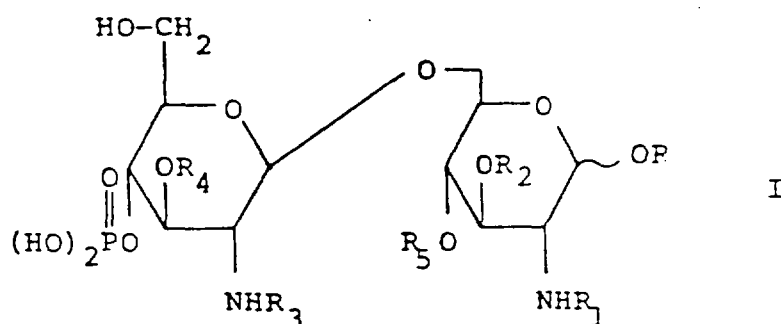
Composto do Exemplo	Dose (µg/kg)	Número de coelhos mortos/ Número de coelhos da experiência
1	50	0/3
9	50	0/3
26	50	0/3
33	50	0/3
47	50	0/3
Composto A	5	4/4

Conforme se concluí pelos resultados do Quadro 2, os compostos de acordo com a presente invenção possuem uma toxicidade inferior a 1/10 da correspondente toxicidade do Composto A o que permite concluir que são bastante seguros.

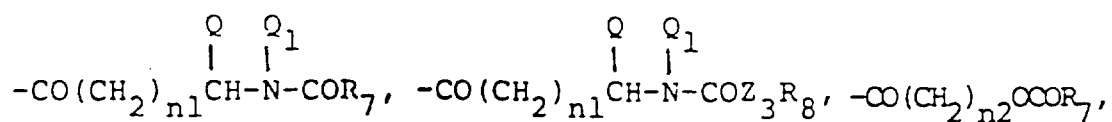
Apesar de a presente invenção ter sido descrita pormenorizadamente e tomando como referência os seus aspectos específicos, faz-se observar que para um especialista na matéria são possíveis diversas modificações e variações sem que contudo haja afastamento do âmbito e do espírito da presente invenção.

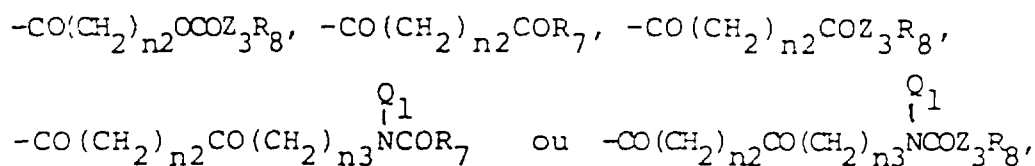
R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



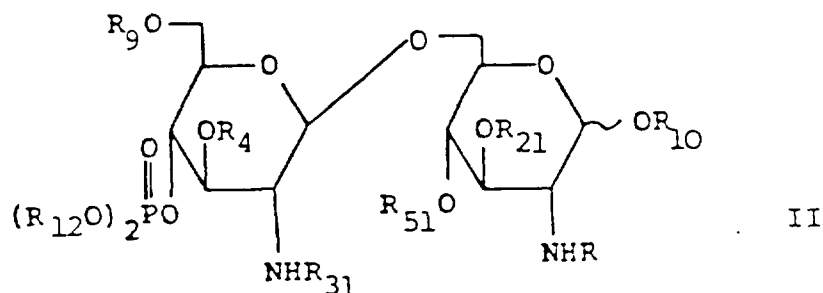
na qual R representa um grupo fosfono ou um grupo de fórmula geral ZR_6 ou $CH \begin{matrix} \nearrow Z_1 R_6 \\ \searrow Z_2 R_6 \end{matrix}$ em que Z, Z_1 e Z_2 representam, cada um, independentemente, um grupo alquilenos com 1 a 6 átomos de carbono e R_6 representa um grupo carboxilo ou um grupo fosfonoxi; R_1 , R_2 , R_3 e R_4 representam, cada um, independentemente, um grupo de fórmula geral $-COR_7$, $-COZ_3R_8$,





em que R_7 representa um grupo alquilo com 1 a 30 átomos de carbono que podem ser substituídos por um ou mais grupos hidroxilo, Z_3 representa um grupo alquilenos com 1 a 9 átomos de carbono, R_8 representa um grupo cicloalquilo com 3 a 12 átomos de carbono que podem ser substituídos por um ou mais grupos hidroxilo, Q representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOH}$ ou $-\text{CH}_2\text{OH}$, Q_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 20 átomos de carbono, n_1 representa 0 ou um número inteiro compreendido entre 1 e 20 e n_2 e n_3 representam, cada um, independentemente, um número inteiro compreendido entre 1 e 20; e R_5 representa um átomo de hidrogénio, um grupo fosfono ou um grupo de fórmula geral $-\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$ na qual m representa 0 ou um número inteiro compreendido entre 1 e 6; com a condição de se excluir uma combinação em que R representa um grupo fosfono, R_5 representa um átomo de hidrogénio e R_1 , R_2 , R_3 e R_4 representam, cada um, independentemente, um grupo de fórmula geral $-\text{COR}_7$,

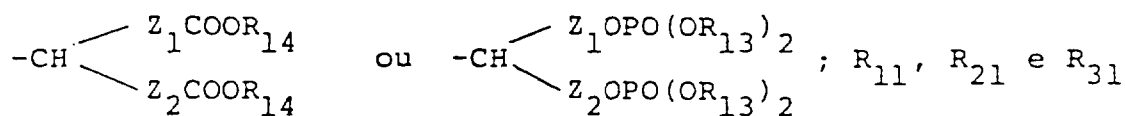
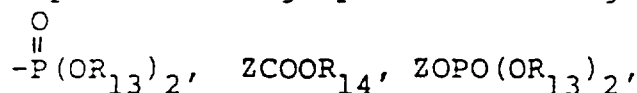
e dos seus sais, caracterizado pelo facto de se reduzir cataliticamente um composto de fórmula geral



na qual

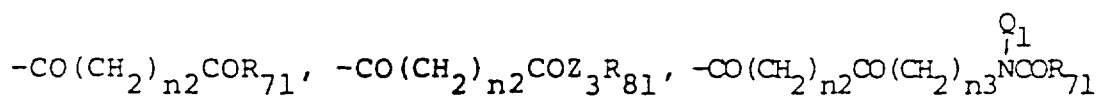
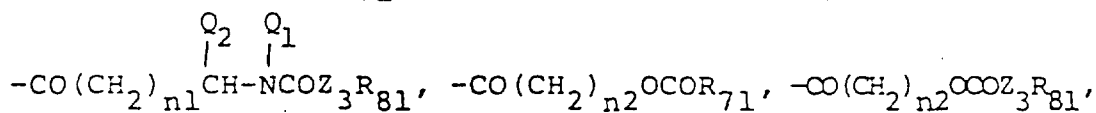
R_9 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo protector do radical hidroxilo que pode ser removido por redução catalítica ou de um modo análogo;

R_{10} representa um grupo de fórmula geral

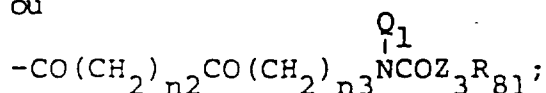


representam, cada um, independentemente, um grupo de

fórmula geral $-\text{COR}_{71}$, $-\text{COZ}_3\text{R}_{81}$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{n1} \overset{\text{C}_2}{\underset{\text{O}_1}{\text{CH}}}-\text{NCOR}_{71}$,



ou



R_{51} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de fórmula geral $-\text{CO}(\text{CH}_2)_m \text{COOR}_{16}$ ou $\text{PO}(\text{OR}_{15})_2$, em que

R_{12} e R_{13} representam, cada um, independentemente, um grupo protector do radical fosfono que pode ser removido mediante redução catalítica; R_{14} representa um grupo

protector do radical carboxilo que pode ser removido mediante redução catalítica; R_{71} representa um grupo alquilo com 1 a 30 átomos de carbono que pode ser substituído por um ou mais grupos hidroxilo protegidos por grupos protectores do radical hidroxilo; R_{81} representa um grupo cicloalquilo com 3 a 12 átomos de carbono que podem ser substituídos por um ou mais grupos hidroxilo protegidos por grupos protectores do radical hidroxilo; Q_2 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, um grupo $-CONH_2$ ou um grupo de fórmula geral $-COOR_{16}$ ou $-CH_2-O-R_{91}$, em que R_{16} representa um grupo protector do radical carboxilo que pode ser removido mediante redução catalítica; R_{15} representa um grupo protector do radical fosfono que pode ser removido mediante redução catalítica; e R_{91} representa um grupo protector do radical hidroxilo que pode ser removido mediante redução catalítica; e $Z, Z_1, Z_2, Z_3, Q_1, n1, n2, n3$ e m têm os significados definidos antes, no seio de um dissolvente inerte (por exemplo tetrahydrofurano, metanol, etanol, ácido acético, água, uma mistura destes dissolventes, etc.), numa atmosfera de hidrogénio gasoso na presença de um catalisador tal como negro de paládio, paládio sobre carvão, dióxido de platina, etc..

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R representa

um grupo de fórmula geral ZR_6 ou $CH \begin{matrix} \nearrow Z_1 R_6 \\ \searrow Z_2 R_6 \end{matrix}$ e R_1, R_2, R_3 e R_4 representam, cada um, independentemente, um grupo de fórmula geral $-COR_7$, $-COZ_3R_8$, $-CO(CH_2)_{n1} \begin{matrix} Q \\ | \\ CH-N \end{matrix} \begin{matrix} Q_1 \\ | \\ -COR_7 \end{matrix}$, $-CO(CH_2)_{n1} \begin{matrix} Q \\ | \\ CH-N \end{matrix} \begin{matrix} Q_1 \\ | \\ -COZ_3R_8 \end{matrix}$, $-CO(CH_2)_{n2}COR_7$ ou $-CO(CH_2)_{n2}COZ_3R_8$, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I, na qual R representa um grupo de fórmula geral $ZOPO(OH)_2$ e R_1, R_2, R_3 e R_4 representam, cada um, independentemente um grupo de fórmula geral $-COR_7$ ou $-CO(CH_2)_{n1} \begin{matrix} Q \\ | \\ CH-N \end{matrix} \begin{matrix} Q_1 \\ | \\ -COR_7 \end{matrix}$, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos,

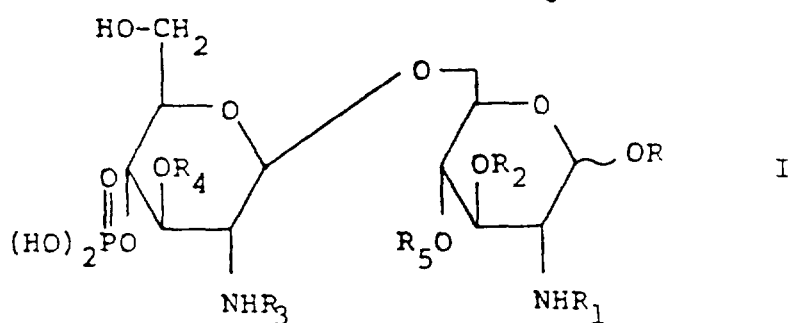
Lisboa, 02 de Março de 1988
O Agente da Propriedade Industrial

Mythom

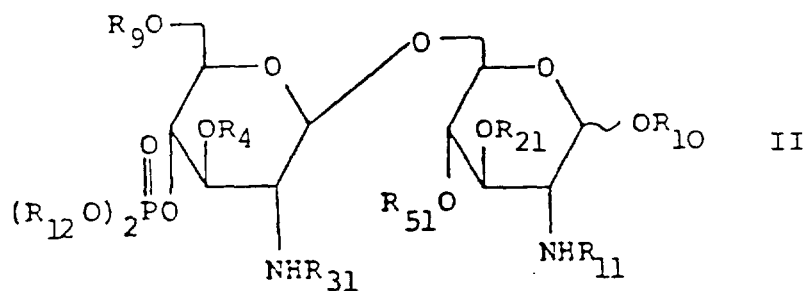
R E S U M O

"Processo para a preparação de derivados dissacáridos"

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de compostos dissacáridos de fórmula geral



caracterizado pelo facto de se reduzir cataliticamente um composto de fórmula geral



no seio de um dissolvente inerte e numa atmosfera de hidrogénio gasoso na presença de um catalisador. O composto preparado exhibe uma actividade anti-tumor excelente e uma baixa toxicidade sendo eficaz como agente anti-tumor.

Lisboa, 02 de Março de 1988

[Handwritten signature]