

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

**N.º 96 322**

**REQUERENTE:** SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLI-  
CATIONS SCIENTIFIQUES S.C.R.A.S., sociedade  
anónima francesa, com sede em 51/53 rue du  
Docteur Blanche, 75016 Paris, França,

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE  
GLICEROL"

**INVENTORES:** Pierre Braquet, Colette Broquet, Bénédicte  
Vandamme e Paola Principe-Nicolas,

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

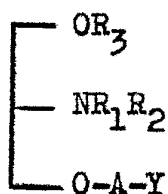
França em 22 de Dezembro de 1989, sob os N.ºs. 89.29074.6  
e 89.29075.3.

Descrição referente à patente de invenção de SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES S.C.R.A.S., sociedade anónima francesa, industrial e comercial, com sede em 51/53 rue du Docteur Blanche, 75016 Paris, França, (inventores: Pierre Braquet, Colette Broquet, Bénédicte Vandamme e Paola Principe-Nicolas, residentes na França), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE GLICEROL"

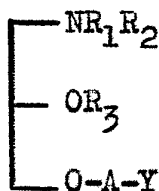
D E S C R I Ç Ã O

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de derivados de glicerol que possuem interesse pela sua actividade anti-tumor.

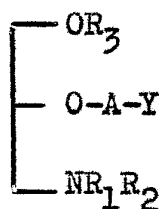
A presente invenção descreve mais particularmente o processo para a preparação de derivados de glicerol de fórmulas gerais Ia Ib e Ic



Ia



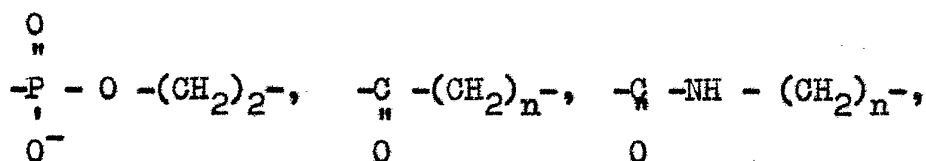
Ib



Ic

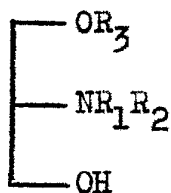
na qual:

- R1 representa um átomo de hidrogênio um grupo alquilo inferior possuindo até 5 átomos de carbono;
- R2 representa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 10 e 24 átomos de carbono;
- R3 representa um radical arilo ou alquilo, CONH-alquilo, CON-dialquilo, possuindo cada grupo alquilo entre 1 e 6 átomos de carbono;
- A representa um grupo:

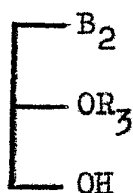


- N representa um inteiro compreendido entre 2 e 10;
- Y representa os seguintes radicais de amônia quaternária: amônio, alquil-amônio, trialquil-amônio possuindo cada grupo alquilo entre 1 e 6 átomos de carbono, ou um heterociclo saturado ou insaturado contendo um átomos de azoto como heteroátomo.

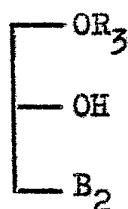
A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de derivados de glicerol de fórmulas Ia, Ib e Ic, consistindo esse processo em fazer reagir, num solvente aprótico e em presença de uma base orgânica a uma temperatura compreendida entre 0 graus C e 80 graus C e sob uma atmosfera de azoto, respectivamente os compostos de fórmulas IIa, IIb e IIc



IIa



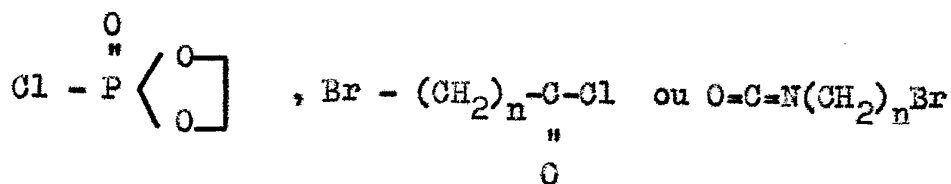
IIb e



IIc

Em que os radicais R1, R2 e R3, possuem as significações anteriormente definidas e B<sub>2</sub> representa um grupo -NR'<sub>1</sub>R<sub>2</sub> ou -N(SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)R<sub>2</sub>, em que o radical R'<sub>1</sub> representa um grupo alquilo inferior possuindo até 5 átomos de carbono;

Com um excesso estequiométrico compreendido entre 10 e 100% de um composto seleccionado entre



(N possui as significações definidas entre) e

Com os excesso estequiométrico compreendido entre 30 e 50% de um composto Z seleccionado entre composto constituídos por um radical amina associado ao grupos de amónio quaternário anteriormente definidos a propósito da definição do radical Y,

E, para a obtenção de compostos de fórmula IB ou IC, em que o radical R1 representa um átomo de hidrogénio, far-se-á ainda a hidrogenolise do grupo de protecção -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

Em alguns casos, o reagente Z também pode ser o solvente da reacção nesses casos o termo "excesso estequiométrico" não tem qualquer significado.

Uma vez que a reacção é idêntica para a obtenção de compostos Ia, Ib e Ic far-se-á a ilustração apenas para o caso do composto Ia nos esquema 1 de reacção, página 5.

Os derivados do glicerol e mais particularmente os derivados de fosfocolina encontram-se descritos, por exemplo, na patente europeia número EP 130527; um desses compostos afins, eficaz para o tratamento do cancro, o composto 3-octodecilamino-1-0-tetradecil-propano-1,2-diol-2-fosfocoli

na e ainda um composto de referência, um composto Et-18-OCH<sub>3</sub> metoxi-PAF; Andreesen; 1988) foram utilizados para efeitos de comparação com os compostos da presente invenção. Os resultados demonstram que os compostos da presente invenção possuem uma actividade anti-tumor superior conforme demonstrado pelos resultados dos testes farmacológicos aqui publicados.

Os diversos compostos de partida de fórmulas IIa, IIb e IIc podem ser preparados de acordo com os esquemas de reacção, II, III, IV e V (páginas 6 a 9).

O composto de partida de fórmula IIa pode ser preparado de acordo com o esquema II de reacção: a particularidade dessas reacções consiste no passo 3a → 4a: o mecanismo consiste em duas substituições SN<sub>2</sub> com migração de grupos -OR<sub>1</sub>-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, conforme descrito por K, Suzuki, K Dkano em Synthesis 723 (Setembro d 1983).

O composto de partida de fórmula IIb pode ser preparado: de acordo com o esquema III de reacção: o composto de fórmula IIb pode conter um grupo de protecção quando o composto final de fórmula Ib for tal que o radical R<sub>1</sub> represente um átomo de hidrogénio.

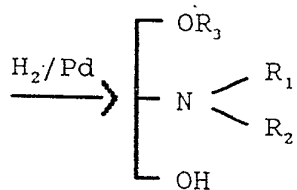
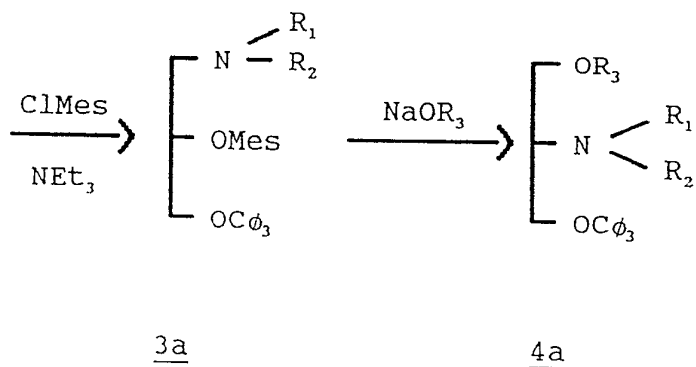
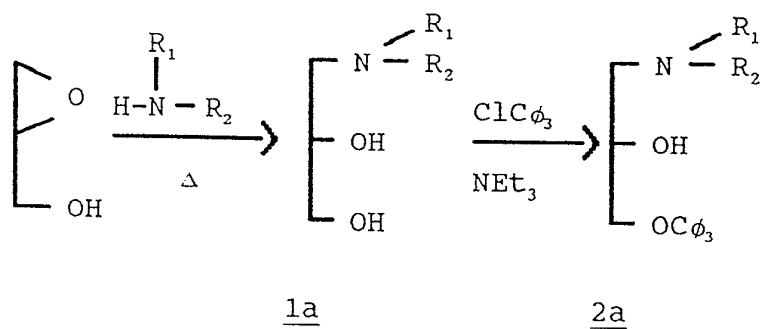
Para a obtenção do composto final executar-se-á uma reacção de desprotecção por hidrogenolise; De acordo com o esquema IV de reacção, via A ou B, especialmente no caso de o radical R<sub>3</sub> representar um grupo -CONH-alquilo ou -CON-dialquilo; o composto de partida de fórmula 6b do esquema IV de reacção é idêntico ao composto de fórmula 2a do esquema II de reacção.

No que diz respeito ao composto de partida de fórmula IIc (esquema de reacção V), tomar como referência o composto de partida da fórmula IIb.

Esses passos encontram-se descritos a seguir nos correspondentes exemplos preparatórios.

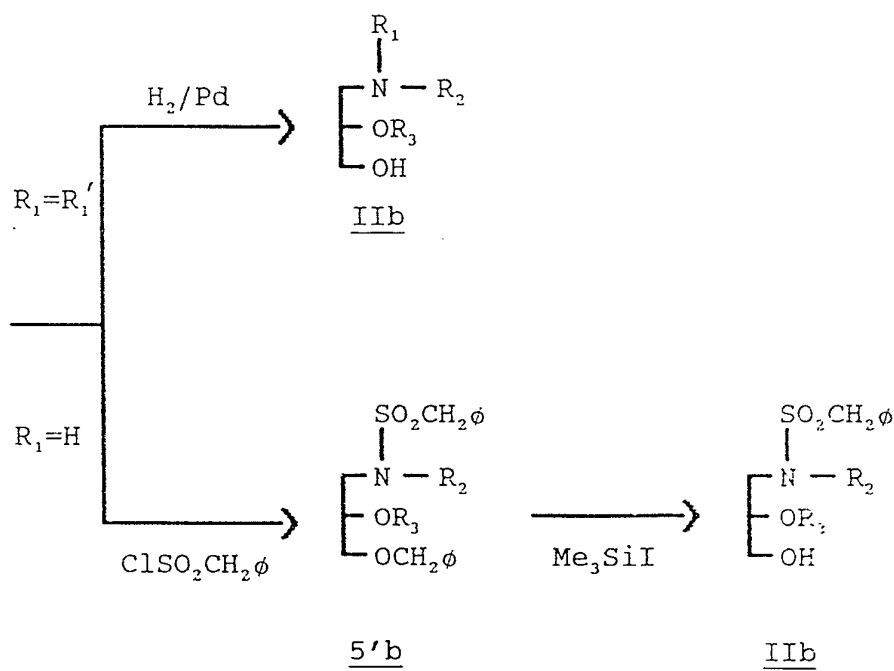
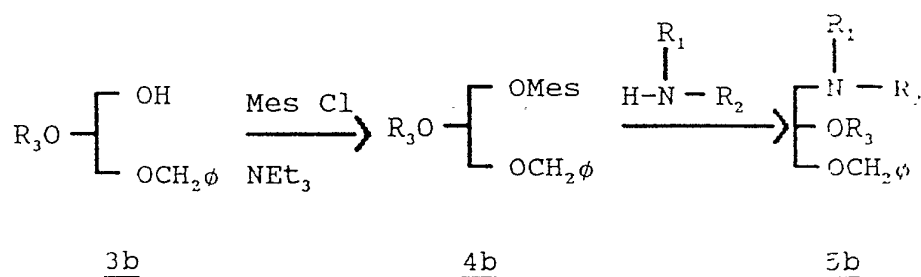
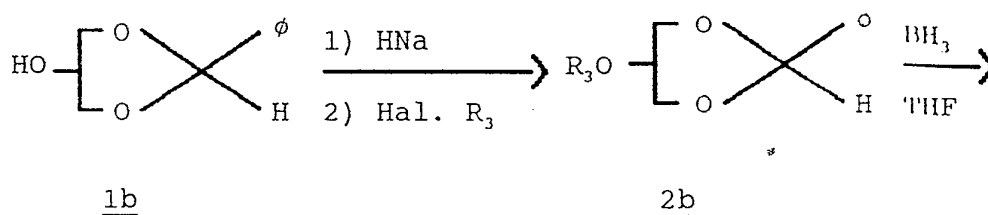


Esquema II de Reacção



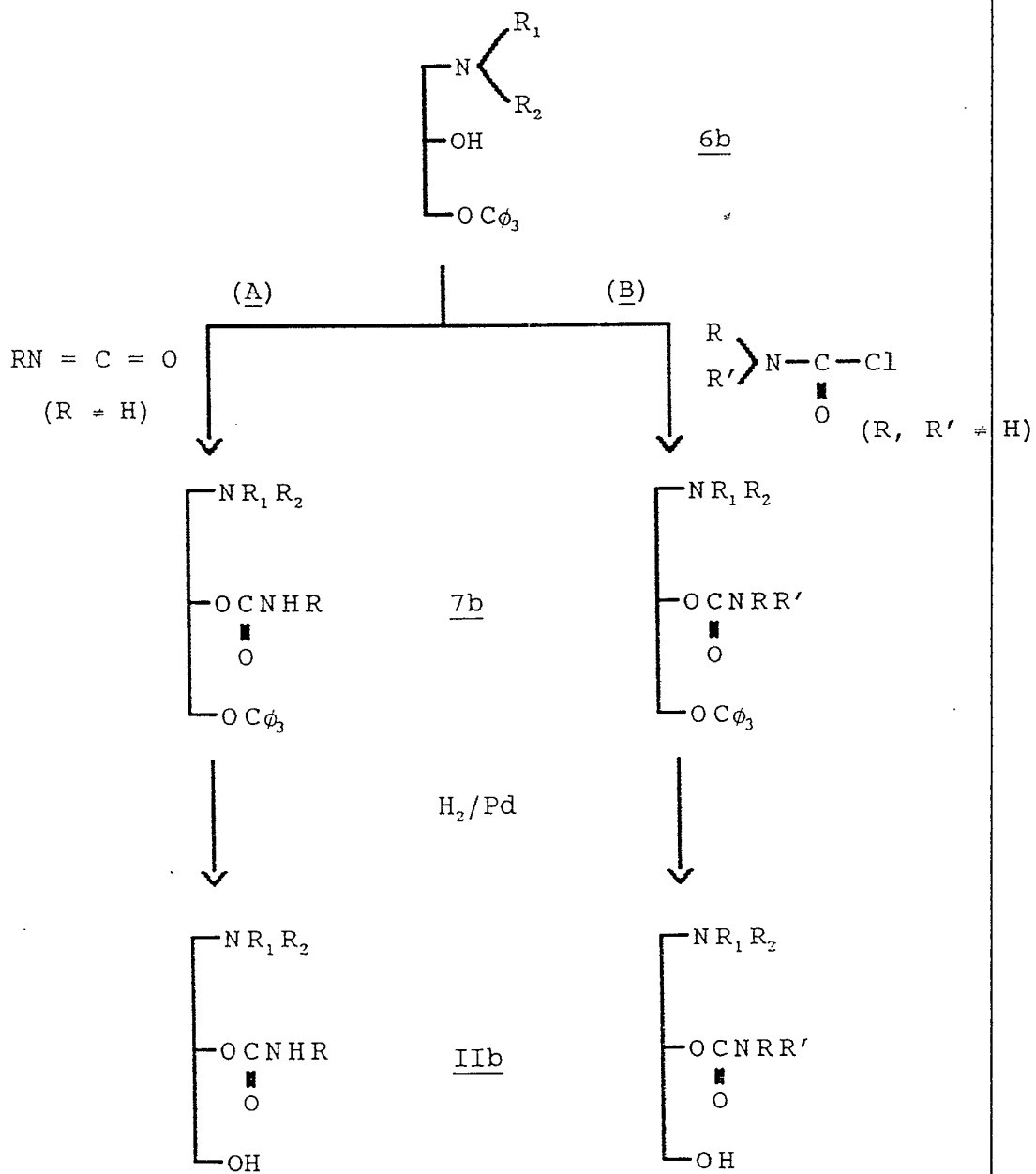
IIa

Esquema III de Reacção

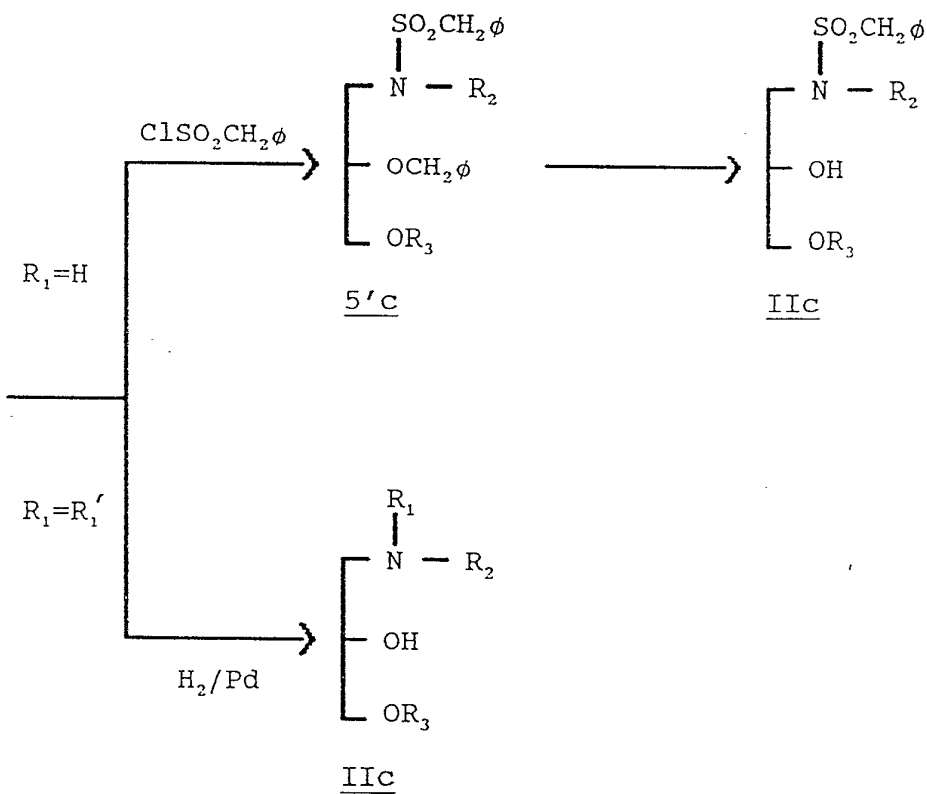
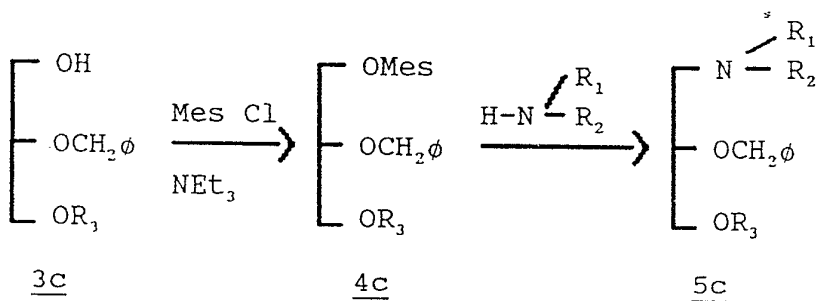
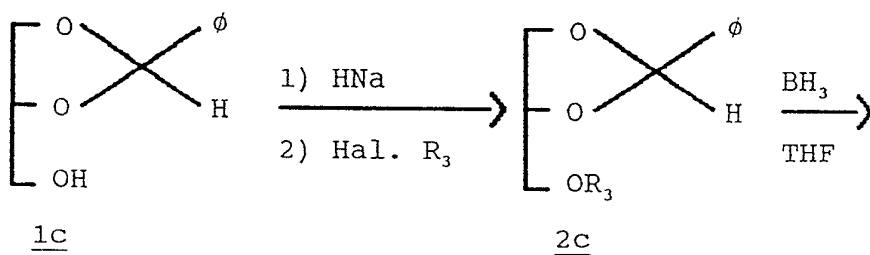




Esquema IV de Reacção



Esquema V de Reacção



I. Exemplo preparatório do composto de partida da fórmula  
IIa de acordo com o esquema II de reacção:

Passo 1:

3-(N-metil-octadecilamino)-1,2-propanodiol (1a)

Durante três horas agitou-se ao refluxo uma mistura de glicidol (4 ml, 60 mmol) e de N-metil-octadecilamino em tolueno seco (50 ml). Após a evaporação do solvente deixou-se o resíduo cristalizar para proporcionar 16 gr. (84%) do composto em epígrafe, p.f. 59°C (hexano).

M=357

CCF rf: 0.25 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 80:20 v/v)

IV (cm<sup>-1</sup>) (nujol) 3300 (OH); 1090, 1050 (C-O)

RMN-<sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, δ (TMS) 300 MHz

0.82 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.25  $\overline{\delta}$ , 30H, (CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>; 1.45 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2.3 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2.5 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>); 3.3 (s largo, 1H, OH); 3.5 (m, 2H, H<sub>2</sub>COH); 3.75 (m, 1H, CHOH).

Passo 2:

3-(N-metil-octadecilamino)-1-tritiloxi-propano-2-ol (2a)

Tratou-se 50 mmol do composto 1a durante 12 horas com 60 mmol de cloreto de tritilo e com 120 mmol de trietilamina em 150 ml de tolueno em ebulição. Após processamento convencional submeteu-se o óleo remanescente a cromatografia. (Cromatografia intermitente, eluição com clorofórmio) tendo-se obtido um composto IIa (rendimento de 85%) p.f. 45°C.

CCF rf: 0.44 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5 v/v)

IV (cm<sup>-1</sup>) 3500 (OH); 3080, 3050, 3020 (Arch); 1600 (C=C); 1080 (C-O)

RMN-<sup>1</sup>H: 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (TMS)

2.3 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2.5 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>); 3.2 (2m, 2H, CH<sub>2</sub>Otritilo); 3.9 (m, 1H, H-COH); 7.3, 7.5 (m, 15H, tritilo).

Passo 3:

3-(N-metil-octadecilonamina)-2-metano-sulfanil-oxi-1-tritil-oxi-propano (3a)

Dissolveu-se 18 g (30 mmol) do composto 2a em 100 ml de éter de etílico seco com 50 ml de dicloro-metano. Sob agitação adicionou-se 6,84 g (60 mmol) de cloreto de metano-sulfonilo em 50 ml de diclorometano e mantendo-se a mistura ao refluxo durante 5 horas. Depois adicionou-se água e decantou-se a fase orgânica, secou-se e evaporou-se. Submeteu-se o produto impuro a cromatografia (diluente idêntico ao do passo 2) para proporcionar 16,7 g. de composto 3A (80%).

M=677

CCF rf: 0.25 (CHCl<sub>3</sub>)

IV (cm<sup>-1</sup>) 1600 (C=C); 1370, 1180 (SO<sub>2</sub>); 1080 (C-O)

RMN-<sup>1</sup>H: 300 MHz CDCl<sub>3</sub>

2.2 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2.4 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 3 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>); 3.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OTr); 4 (m, 1, CHOSO<sub>2</sub>).

Passo 4:

3-metoxi-2-(N-metil-octadecilamino)-1-tritil-oxi-propano (4a)

Preparou-se este composto fazendo reagir o composto 3a com metóxido de sódio rendimento de 68%.

M=613

CCF rf: 0.42 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH); 98:2 ; v/v)

IV (cm<sup>-1</sup>) 1120 (C-O-Me) 1050 (C-O)

RMN-<sup>1</sup>H: 300 MHz CDCl<sub>3</sub> δ (TMS)

2.2 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2.4 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.05 (quinteto, 1H, CHN); 3.3 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.35 (d, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); 3.6 (d, 2H, CH<sub>2</sub>OTr).

Passo 5:

3-metoxi-2-(N-metil-octadecilamino)-propanol (IIa)

Obteve-se este composto por hidrogenilose durante 5 horas a temperatura de 40°C e a pressão de 40 psi (275880 Pascal) do composto 4a em clorofórmio, utilizando como catalisador 10% de paládio-em-carvão.

CCF rf: 0.17 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH; 95:5; v/v) M=399.

IV (cm<sup>-1</sup>) 3410 (OH); 1120 (C-O-Me); 1050 (C-O-C)

RMN-<sup>1</sup>H: 300 MHz,

2.25 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2.5 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3 (m, 1H, CHN);  
3.30 (m, 3H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OH); 3.35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.6 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH).

II. Exemplo preparatório do composto de partida da fórmula IIB de acordo com o esquema III de reacção: R1-CH<sub>3</sub>, R2-C18H<sub>37</sub>, R3-CH<sub>3</sub>.

Passo 2:

2-fenil-5-metoxi-1,3-dioxano (2b)

Obteve-se o composto 2-fenil-5-hidroxi-1,3-dioxano de acordo com o processo descrito por Verkaade P.E. e Van Roon J.D. (Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 61, 831, 1942). P.f. 80°C.

Preparou-se 10 g de sal de sódio do composto 1b, obtido por reacção com hidreto de sódio em dimetil-formamida e depois tratou-se com 16 g de iodeto de metilo. Agitou-se a mistura a temperatura de 50°C durante 5 horas e depois eliminou-se a dimetil-formamida no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em dicloro-metano lavou-se e secou-se. Evaporou-se o solvente e submeteu-se o produto a cromatografia sobre gel de sílica (eluente: diclorometano) para proporcionar composto 2b.


Rendimento: 75%

p.f: 51°C; M = 194

CCF rf: 0.32 (petroleum ether/diethyl ether 50:50)

IV (cm<sup>-1</sup>) 3100, 3060, 3040 (CH,Ø), 1600 (C=O), 1100 (C-O)

TMN-<sup>1</sup>H: 60 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS (δ)

3.4 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.8 (s, 1H, HCPMe); 4 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-O); 5.5 (s, 1H, ); 7.4 (m, 5H, Ø).



Passo 3:

3-benziloxi-2-metoxi-propanol (3b)

Dissolveu-se 4,2 g do composto 2b em 10 ml de tetra-hidrofurano a temperatura de 0°C. Adicionou-se lentamente uma solução de BH<sub>3</sub> em tetra-hidrofurano (1M, 30 ml), sob agitação. Manteve-se a agitação durante 48 h a temperatura ambiente. Depois arrefeceu-se a mistura a temperatura de 0°C, temperou-se com água fria e extraiu-se com éter de etílico eliminou-se o solvente e submeteu-se o produto impuro a cromatografia (eluente: éter do petróleo/éter de etílico, sucessivamente nas proporções de 80:20 e 70:30 em volume) para proporcionar 2,6 g de composto 3b (62%)

CCF rf: 0.23 (eter do petróleo/eter dietilico, 50:50 v/v)

viscosidade. M=196

IV (cm<sup>-1</sup>) 3400 (OH) 3100-3060-3040 (CH,Ø) 1600 (C=O) 1100 (C-O)

RMN-<sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, TMS. (δ) 60 MHz

2.6 (1H, OH); 3.4 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.5 (m, 5H, glicerol); 4.5 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ø); 7.3 (5H, Ø).

Passo 4:

3-benziloxi-2-metoxi-1-metano-sulfoniloxi-propano (4b)

A uma solução de 5,88 g (30 mmol) de composto 3b e de 10 ml de trietil-amina em 100 ml de éter de etílico seco e 50 ml de dicloro-metano adicionou-se sob agitação uma quantidade de 6,84 g (60 mmol) de cloreto de metano-sulfonilo em 50 ml de dicloro-metano e meteu-se a mistura ao refluxo durante 5 horas. Depois adicionou-se água, decantou-se a fase orgânica, secou-se e evaporou-se. Submeteu-se o produto impuro a cromatografia (eluente: éter do petróleo/éter de etílico, 80:20 em volume) para proporcionar 6 g (74%) de composto 4b.

CCF rf: 0.35 ( $\text{CHCl}_3$ ) viscosidade.  $M=274$

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1600 (C=C); 1350 ( $\text{SO}_2$ ); 1170 ( $\text{SO}_2$ ); 1100 (C-O-)

RMN- $^1\text{H}$ :  $\text{CDCl}_3$ , TMS ( $\delta$ ) 60 MHz

3 (s, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ); 3.4 (s, 3H, OMe); 3.5 (d, 2H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2\phi$ ); 3.8 (m, 1H, HCOMe); 4.4 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OSO}_2$ ); 4.6 (s, 2H,  $\text{CH}_2\phi$ ); 7.4 (5H,  $\phi$ ).

#### Passo 5:

3-benziloxi-2-metoxi-N-metil-N-octadecil-propilamina (5b)

Dissolveu-se 5,4 g. (20 mmol) de composto 4b em 15 ml de dimetil-sulfoxido e adicionou-se a uma solução de 5,7 g (20 mmol) de N-metil-octadecilamina e de 1,4 ml de trietil-amina em 60 ml de dimetil-sulfoxido. Agitou-se a mistura à temperatura de  $80^\circ\text{C}$  durante 24 horas. Eliminou-se o dimetilsulfoxido. Dissolveu-se o resíduo em dicloro-metano. Lavou-se e secou-se. Submeteu-se o produto impuro a cromatografia (eluente: diclorometano-metanol, 98:2 em volume) para proporcionar 4,2 g de composto 5b (46%).

CCF rf: 0.42 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5, v/v) viscosidade.  $M=461$

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1100 (C-O-)

RMN- $^1\text{H}$ :  $\text{CDCl}_3$ , TMS ( $\delta$ ) 60 MHz

0.9 (t, 3H,  $(\text{CH}_3)$ ); 1.25 (simpleto largo, 32H); 2.3 (s, 3H, NCH $_3$ ); 2.6 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ); 3.45 (s, 3H, OCH $_3$ ); 3.6 (m, 3H,  $\text{CHOMe}$  e  $\text{CH}_2\text{OCH}_2\phi$ ); 4.6 (s, 2H,  $\text{CH}_2\phi$ ); 7.4 (5H,  $\phi$ ).

Passo 6:

3-(N-metil-octadecilamina)-2-metoxi-propanol (IIb)

Obteve-se este composto por hidrogeno-  
lise durante 5 horas a temperatura de 40°C e a pressão de 40  
psi (275880 Pascal) do composto 5b em cloroformio utilizando  
como catalizador 10% de paladio-em-carvão.

CCF rf: 0.35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5, v/v). M=371

IV (cm<sup>-1</sup>) 3450 (OH); 1110 (C-O-Me); 1060 (C-OH)

RMN-<sup>1</sup>H: 60MHz, CDCl<sub>3</sub>,

2.3 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2.6 (m, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>); 3.45 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>);  
3.6 (m, 3H, CH<sub>2</sub>OMe e CH<sub>2</sub>OH); 5.3 (1H, OH).

III. Exemplo preparatório do composto de partida da fórmula  
IIb de acordo com o esquema III de reacção: R1=CH<sub>3</sub>, R2=  
=C18Hc7, R3=C2H5

Utilizou-se o mesmo processo descrito  
no exemplo II preparatório.

Passo 2:

2-fenil-5-etoxi-1,3-dioxano (2b)

Rendimento: 70%

CCF rf: 0.74 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 98:2, v/v)

Passo 3:

3-benzil-oxi-2-etoxi-propanol (3b)

Rendimento: 78%

CCF rf: 0.47 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 98:2, v/v)

Passo 4:

3-benzil-oxi-2-etoxi-1-metano-sulfonil-oxi-propano (4b)

Rendimento: 71%

CCF rf: 0.59 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 99:1, v/v)



Passo 5:

3-benzil-oxi-2-etoxi-N-metil-N-octadecil-propil-amina (5b)

Rendimento: 61%

CCF rf: 0.44 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5, v/v)

Passo 6:

3-(N-metil-octadecilamina)-2-etoxi-propanol (IIb)

Rendimento: 92%

CCF rf: 0.32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5, v/v)

IV. Exemplo preparatório para a preparação do material de partida da fórmula IIB de acordo com o esquema III de reacção: R1=H, R2=C18H37, R3=CH3

O procedimento dos passos números 1 a 4 e idêntico ao descrito nos passos 1 a 4 do exemplo II preparatório.

Passo 5:

3-octadecilamina-2-metoxi-1-benziloxi-propano (5b)

Recorreu-se ao procedimento do passo 5 do exemplo II preparatório, utilizando octadecilamina em vez de N-(metil) octadecilamina.

CCF rf: 0.39 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95/5, v/v).

Passo 6: Proteção do grupo amino

3-N,N-(Benzil-sulfonil-octadecil)amino-2-metoxi-1-benzil-oxipropano (5'b)

Obteve-se um composto 5b por reacção de cloreto de benzilsulfonilo com o composto 5b em presença de NET<sub>3</sub> utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como solvente a temperatura ambiente durante um período de 24 h.

IV (cm<sup>-1</sup>) 1350 e 1190 (SO<sub>2</sub>)

Passo 7:

3-N,N-(benzil-sulfonil-octadecil)amino-2-metoxi-propano-1-ol  
(Iib)

Fez-se a clivagem do grupo benzilo utilizando  $\text{Me}_3\text{SiI}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente durante 20 minutos.

CCF rf: 0.21 (hexano, acetato de etilo 70:30 v/v).

V. Exemplo preparatório para a preparação do composto de partida da fórmula Iib de acordo com o esquema IV de reação, via A:  $\text{R1}=\text{CH}_3$ ,  $\text{R2}=\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ ,  $\text{R3}=\text{CNHCH}_3$

"  
0

Passo 1:

3-(N-metil-octadecilamina)-2-metil-carbamoi-loxi-1-tritiloxi-propano (7b)

Ilustra-se a preparação do composto 3-(N-metil-octadecilamino)-1-tritiloxi-propano-2-ol 6b no exemplo 1 preparatório, passo 2.

Durante três dias aqueceu-se a temperatura de  $40^\circ\text{C}$  uma solução de 3-(N-metil-octadecilamina)-1-tritiloxi-propano-2-ol 6b (6,10-3 M), piridina (1 ml) e de isocianato de metilo (1,2 ml) em benzeno seco (45 ml). Após a eliminação do solvente purificou-se o residuo por cromatografia em coluna utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluente para proporcionar o composto (7b).

Rendimento: 80%  $M=661$

CCF rf: 0.65 ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 98:2, v/v)

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3350 (NH); 3080, 3050, 3020 (ArCH), 1695 (C=O); 1600 (C=C)

RMN<sup>-1</sup>H: 60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$

• 2.8 (d, 3H,  $\text{CONHCH}_3$ ); 3.4 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OTr}$ ); 4,8 (m, 1H,  $\text{CONHCH}_3$ ); 5 (m, 1H,  $\text{HCOCON}$ )

Passo 2:

3-(N-metil-octadecilamina)-2-metil-carbamoiloxi-propano-1-ol  
(IIb)

Obteve-se este composto por hidrogeno-  
lise do composto 7b.

CCF rf: 0.35 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 90:10, v/v)

M=414

RMN<sup>-1</sup>H: 60 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ

1.8 (1H, OH); 3.8 (d, 2H, CH<sub>2</sub>OH); 5 (m, 1H, HCOCON); 6.4  
(1H, CONHCH<sub>3</sub>)

VI. Exemplo preparatório do composto de partida da fórmula  
IIb de acordo com o esquema 4 de reacção via B: R1=CH<sub>3</sub>,  
R2=C18H37, R3=-CN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

"

O

Passo 1:

3-(N-metil-octadecilamina)-2-N,N-(dimetil)-carbamoiloxi-1-  
-tritoloxi-propano (7b)

Durante três dias manteve-se ao refluxo  
uma solução de 3-(N-metil-octadecilamina)-1-tritoloxi-propano-  
-2-ol 6b (5,4 mmol) e de 1,4 g (13,5 mmol) de cloreto de dime-  
tilcarbamilo em 30 ml de piridina. Após a eliminação da piri-  
dina dissolveu-se o resíduo em diclorometano, lavou-se e secou  
-se. Evaporou-se o solvente e submeteu-se o produto impuro a  
cromatografia em gel de sílica para proporcionar 1,53 g (42%)  
do composto 7b.

M=675

CCF rf: 0.1 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 91:1, v/v).

IV (cm<sup>-1</sup>) 1700 (C=O); 1600 (C=C)

RMN<sup>-1</sup>H: 60 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ

2.3 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2.4 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.6 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.8  
: 2.8 (s, 6H, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.3 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O tritilo); 7.3 (m, 15H,  
- tritilo)

Passo 2:

3-(N-metil-octadecilamina)-2- $\Delta$ N,N-(dimetil)carbamoiloxi-7-propano-1-ol (IIb)

Obteve-se o composto de fórmula 2b por hidrogenolise do composto 7b.

M=428

CCF rf: 0.43 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 90:10, v/v)

IV (cm<sup>-1</sup>) 1700 (C=O)

RMN<sup>-1</sup>H: 60 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS,  $\delta$

2.9  $\Delta$ B, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 3.8 (d, 2H, CH<sub>2</sub>OH); 4 (1H, OH); 4.9 (m, 1H, HCOCON)

VII Exemplo preparatório para a obtenção do composto de partida da fórmula IIc, de acordo com o esquema V de reação: R1=CH<sub>3</sub>, R2=C18H<sub>37</sub>, R3=CH<sub>3</sub>

Passo 1:

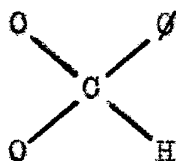
2-fenil-4-metoxi-metil-1,3-dioxolano (2c)

Obteve-se este composto ao mesmo procedimento descrito no exemplo II preparatório, passo 2, mas partindo de 2-fenil-4-hidroxi-metil-1,3-dioxolano 1c em vez de 2-fenil-5-hidroxi-1,3-dioxano 1b. Rendimento de 75%. Produto viscoso.

CCF rf: 0.60 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 98:2 v/v)

RMN<sup>-1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, TMS, 60MHz  $\delta$ :

3.35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.6 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); 3.9 (m, 3H, CH<sub>2</sub>O, CHO); 5.8 (d, 1H, O



Passo 2:

3-metoxi-2-benziloxi-propanol (3c)

Obteve-se este composto recorrendo ao mesmo procedimento descrito no exemplo II preparatório, passo 3, mas partindo de 2-fenil-4-metoximetil-1,3-dioxolano 2c em vez de 2-fenil-5-metoxi-1,3-dioxano 2b.

Rendimento: 71%

CCF rf: 0.23 (eter do petróleo/eter dietílico, 50:50 v/v)

RMN<sup>-1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, TMS, 60MHz,

2.5 (1H, OH); 3.3 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.6 (m, 5H, estrutura do glicerol); 4.6 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ø); 7.3 (5H, Ø).

Passo 3:

3-metoxi-2-benziloxi-1-metano-sulfonil-oxi-propano (4c)

Obteve-se este composto recorrendo ao mesmo procedimento descrito no exemplo II preparatório, passo 4, mas partindo de 3-metoxi-2-benziloxi-propanol 3c em vez de 3-benziloxi-2-metoxi-propanol 3b rendimento de 64%

CCF rf: 0.35 (CHCl<sub>3</sub>)

RMN<sup>-1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, TMS, 60MHz,

3 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.4 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.5 (d, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); 3.8 (m, 1H, HC-OCH<sub>2</sub>Ø); 4.4 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>); 4.65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ø); 7.3 (5H, Ø).

Passo 4:

3-metoxi-2-benziloxi-N-metil-N-octadecil-propilamina (5c)

Obteve-se este composto recorrendo a um procedimento identico ao descrito no exemplo II preparatório, passo 5, mas partindo de 3-metoxi-2-benziloxi-1-metano-sulfonil-oxi-propano 4c em vez de 3-benziloxi-2-metoxi-1-metano-sulfonil-oxi-propano 4b.

Rendimento: 50 %

CCF rf: 0.42 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5, v/v)

RMN<sup>-1</sup>H: 60 MHz, δ

0.9 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.3 (s, largo 32H); 2.3 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>);  
2.5 (m, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>); 3.4 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.6 (m, 3H, CH<sub>2</sub>OMe,  
CHOCH<sub>2</sub>Ø); 4.7 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ø); 7.3 (5H, Ø).

Passo 5:

3-(N-metil-octadecilamina)-1-metoxi-propan-2-ol (IIc)

Obteve-se este composto por hidrogeno-  
lise do composto 5c sob as condições descritas no exemplo II  
preparatório, passo 6.

Rendimento: 90%

CCF rf: 0.35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5, v/v)

VIII. Exemplo preparatório para a obtenção do composto de  
partida da fórmula IIc de acordo com o esquema V de  
reacção: R1=H, R2=18H37, R3=CH3.

Os passos 1 a 3 idênticos aos descri-  
tos no exemplo VII preparatório, passos 1 a 3.

Passos 4 a 6:

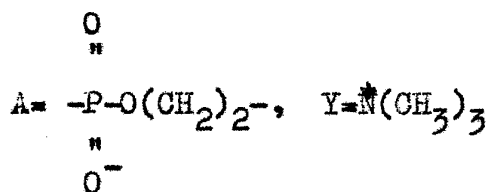
O procedimento para a preparação de  
3-metoxi-2-benziloxi-N-octadecil-propilamina (5c), para a reac-  
ção de protecção do grupo amino para proporcionar 3-metoxi-2-  
-benziloxi-N-(benzilsulfonil-octadecil)propilamina (5'c) a  
clivagem do grupo benzil, foram idênticos aos descritos no  
exemplo IV preparatório, passos 5 a 7.

A presente invenção será melhor com-  
preendida após a descrição dos exemplos que se seguem.

Exemplo 1:

3-metoxi-2-(N-metil-octadecilamina)-propanol-fosfocolina

Composto de fórmula Ia em que R1=CH3, R2=18H37, R3=CH3



Dissolveu-se em 20 ml de benzeno seco uma quantidade de 2 g. (5 mmol) de 3-metoxi-2-(N-metil-octadecilamina)-propanol (IIa) e 3 ml trietil-amina e arrefeceu-se a mistura a uma temperatura de 5°C sobre uma atmosfera de azoto. Sob agitação adicionou-se 1 g (7 mmol) de 2-cloro-2-oxo-1,3,2-dioxafosfolano em 4 ml de benzeno e manteve-se a agitação durante a noite. Filtrou-se o sal de amino e lavou-se com benzeno. Evaporou-se o filtrado até a secagem sob pressão reduzida. Dissolveu-se o residuo em 20 ml de cianeto de metilo seco e transferiu-se para um reactor. Adicionou-se 20 ml de cianeto de metilo saturado com trietil-amina gasosa e aqueceu-se em mistura a temperatura de 65°C durante 24 h. Ao arrefecer separou-se um sólido. Filtrou-se e submeteu-se a cromatografia sobre gel de silica (eluente : cloroformio-metanol 90:10 depois 70:30 em volume, e a seguir metanol) para proporcionar 1,1 g (39%) do composto em epígrafe.

M=564, p.f. 244°C.

CCF rf: 0.256 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH; 70;20:7, v/v/v)

IV (cm<sup>-1</sup>) 1240 (P=O); 1090 (C-O); 1040 (P-O-)

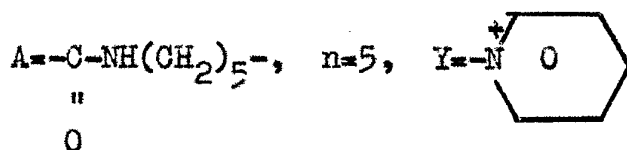
RMN<sup>-1</sup>H: 500 MHz CD<sub>3</sub>OD (TMS) δ

0.8 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.25 [s largo, 30H, (CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>]; 1.45 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2.3 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2.45 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.9 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N); 3.3 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.35 [s, 9H, N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 3.5 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); 3.7 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 3.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OP); 4.25 (m, 2H, POCH<sub>2</sub>).





Composto de fórmula IA em que R1=CH3, R2=C18H37 e R3=CH3



Durante dois dias aqueceu-se a temperatura de 80°C uma mistura de 3-metoxi-2-(N-metil-octadecilamina)-propanol (IIa) (3,5 g; 9 mmol), de isocianato de 5-bromopentilo (12 mmol) e de 30 ml de piridina, sob uma atmosfera de azoto. Eliminou-se a piridina no vácuo e dissolveu-se o resíduo obtido em CHCl<sub>3</sub>, lavou-se e secou-se. Evaporou-se o solvente e submeteu-se o resíduo a cromatografia (eluente: CHCl<sub>3</sub> e depois CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 95:5, 90:10) para proporcionar 2,1 g. (40%) do composto em epígrafe.

M<sub>r</sub>=642

CCF rf: 0.23 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 70:30, v/v)

IV (cm<sup>-1</sup>) 3350 (NH), 1720, (CONH), 1640 (piridina)

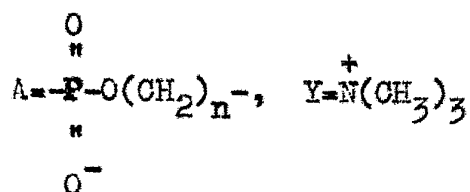
RMN<sup>-1</sup>H: 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS δ

1.4 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1.6 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2.1 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>); 3.25 (t, 2H; CONHCH<sub>2</sub>); 5.05 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 5.6 (NH); piridinio 8.1 (t, 2H, H<sub>β</sub>); 8.6 (d, 1H, H<sub>γ</sub>); 9.5 (d, 2H, H<sub>α</sub>).

Exemplo 4:

3-(N-metil-octadecilamina)-2-metoxi-propanol-fosfocolina

Composto de fórmula Ib em que R1=CH3, R2=C18H37 e R3=CH3



Preparou-se este composto recorrendo a um método idêntico ao descrito no exemplo 1, mas partindo de 3-(N-metil-octadecilamina)-2-metoxi-propanol (IIb) em vez de 3-metoxi-2-(N-metil-octadecilamina)-propanol (IIa)

Rendimento: 46% M=564

CCF rf: 0.22 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 70:30 7, v/v/v)

IV (cm<sup>-1</sup>) 1240 (P=O); 1100 (C-O-); 1040 (P-O).

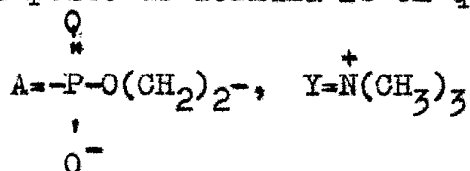
RMN<sup>-1</sup>H: 500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, TMS (δ)

0.9 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.25  $\overline{\text{s}}$  largo, 30H, (CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-7; 1.5 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2.27 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2.4 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 3.2  $\overline{\text{s}}$ , 9H, N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-7; 3.45 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.55 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); 3.65 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 3.9 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OP); 4.3 (m, 2H, POCH<sub>2</sub>).

Exemplo 5:

3-(N-metil-octadecilamina)-2-etoxi-propan-1-ol-fosfocolina

Composto de fórmula Ib em que R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=C<sub>18</sub>H<sub>37</sub> e R<sub>3</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>



Preparou-se este composto recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no exemplo 1 mas partindo de 3-(N-metil-octadecilamina)-2-etoxi-propanol IIb em vez de 3-metoxi-2-(N-metil-octadecilamina)-propanol IIb.

Rendimento; 32% MH<sup>+</sup>=579

CCF rf: 0.195 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH<sub>4</sub>, 70:30:7, v/v/v)

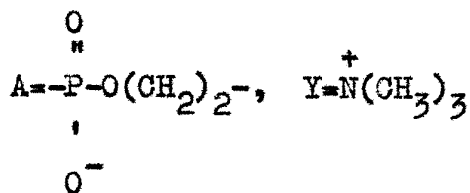
RMN<sup>-1</sup>H: 500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, TMS, δ

0.9 (2t, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 1.25  $\overline{\text{s}}$  largo, 30H, (CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-7; 1.5 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2.27 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2.4 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 3.2  $\overline{\text{s}}$ , 9H, N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-7; 3.55 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); 3.65 (t+q, 4H, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>+OCH); 3.9 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OP); 4.3 (m, 2H, POCH<sub>2</sub>).

Exemplo 6:

3-octadecilamina-2-metoxi-propano-1-ol-fosfocolina

Composto de fórmula Ib em que R1=H, R2=C18H37 e R3=CH3



3-N,N-(benzil-sulfonil-octadecil)amino-2-metoxi-propano-1-ol-fosfocolina.

Obteve-se este composto recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no exemplo 1 mas partindo de 3-N,N-(benzilsulfonil-octadecilamino-2-metoxi-propano-1-ol)-(IIb) em vez de 3-metoxi-2-(N-metil-octadecilamina)-propanol (IIa)

Rendimento: 35%

CCF rf: 0.29 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 70:30:7, v/v/v)

RMN<sup>-1</sup>H: 500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, TMS (δ)

3.15 [s+m, 12H, N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> e N <  $\begin{array}{l} \text{SO}_2 \\ \text{CH}_2 \end{array}$  ] 7; 3.35 (s+m, 5H, OCH<sub>3</sub> e

CH<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>); 3.55 (m, 3H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> e CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 4.3 (m, 2H, POCH<sub>2</sub>); 4.4 (m, 4H, CH<sub>2</sub>OP e SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ø); 7.40 (5H, Ø).

3-octadecilamina-2-metoxi-propano-1-ol-fosfocolina

reação de desproteção:

Obteve-se este composto por hidrogenólise do composto 3-N,N-(benzil-sulfonil-octadecilamino-2-metoxi-propano-1-ol-fosfocolina utilizando níquel de rana e como catalizador.

CCF rf: 0.17 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 70:30:7, v/v/v)

M=550

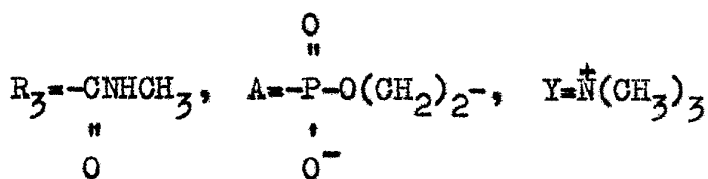
RMN<sup>-1</sup>H: 500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, TMS (δ)

3.4 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.15 (m, 3H, NH e CH<sub>2</sub>N); 3.45 [s, 9H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5.8 (m, 3H, CHOCH<sub>3</sub> e CH<sub>2</sub>N); 4.2 (m, 2H, POCH<sub>2</sub>); 4.4 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OP).

Exemplo 7:

3-(N-metil-octadecilamina)-2-metil-carbamoil-oxi-propano-1-ol-fosfocolina

Composto de fórmula Ib em que R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>



A uma solução agitada e arrefecida (5°C constituída por 3-(N-metil-octadecilamina)-2-metil-carbamoiloxi-propano-1-ol (Iib) e por 3 ml de NEt<sub>3</sub> em benzeno seco (20 ml) adicionou-se uma solução de 2-cloro-2-oxo-1,3,2-dioxafosfocolina (2 g, 14 mmol) em benzeno (4 ml), sob uma atmosfera de azoto. Agitou-se a mistura a uma temperatura ambiente durante 8 h e depois filtrou-se. Evaporou-se o filtrado sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em CH<sub>3</sub>CN seco (50 ml) e transferiu-se para um reactor. Adicionou-se 30 ml de uma solução de CH<sub>3</sub>CN saturado com NMe<sub>3</sub> gasoso e aqueceu-se em mistura a temperatura de 65°C durante 24 h. Evaporou-se o solvente e submeteu-se o resíduo a cromatografia sobre gel silica (eluente: CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 90:10 e depois 70:30 e a seguir 30:70 e depois metanol) para proporcionar 1,74 g (43%) do composto em epígrafe.

MH<sup>+</sup>=581

CCF rf: 0.26 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 70:30:7)

IV (cm<sup>-1</sup>) 3350 (NH); 1700 (C=O); 1250 (P=O); 1100, 1050 (C-O-C e P-O-C)

RMN<sup>-1</sup>H: CD<sub>3</sub>OD, δ (TMS), 500 MHz

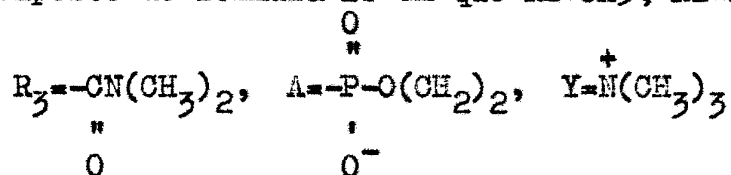
2.3 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2.45 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>); 2.6 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.75 (d, 3H, CONHCH<sub>3</sub>); 3.4 [s, 9H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 3.7 (m, 2H,

CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 3.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OP); 4.3 (m, 2H, POCH<sub>2</sub>); 5 (m, 1H, HCOCON); 7 (1H, CONH)

Exemplo 8:

3-(N-metil-octadecilamina)-2-(N,N-(dimetil)carbamoiloxi)propano-1-ol-fosfocolina

Composto de fórmula Ib em que R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>



Preparou-se este composto recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no exemplo 7 mas partindo de 3-(N-metil-octadecilamina)-2-(N,N-(dimetil)carbamoiloxi)propano-1-ol em vez de 3-(N-metil-octadecilamina)-2-metil-carbamoiloxi-propano-1-ol.

Rendimento: 40% NH<sup>+</sup>=594

CCF rf: 0.3 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 70:30:7, v/v/v)

IV (cm<sup>-1</sup>) 1700 (C=O); 1250 (P=O); 1100, 1050 (C-O-C, P-O-C)

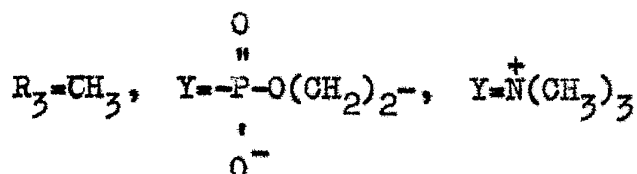
RMN<sup>-1</sup>H: CD<sub>3</sub>OD, TMS, 500 MHz, δ

2.2 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2.35 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.85 [d, 6H, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; 3.25 [s, 9H, N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 3.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 3.9 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OP); 4.25 (m, 2H, POCH<sub>2</sub>); 4.95 (m, 1H, HCOCON)

Exemplo 9:

3-(N-metil-octadecilamina)-1-metoxi-propano-2-ol-fosfocolina

Composto de fórmula Ic em que R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>



Obteve-se este composto recorrendo ao descrito no exemplo 1 mas partindo de 3-(N-metil-octadecila-

mina)-1-metoxi-propano-2-ol (IIc) em vez de 2-(N-metil-octadecilamina)-3-metoxipropanol (IIa).

CCF rf: 0.24 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 70:30:7, v/v/v)

Rendimento: 35%

p.f.: 248°C

IV (cm<sup>-1</sup>) 1240 (P=O); 1100 (C-O); 1040 (P-O)

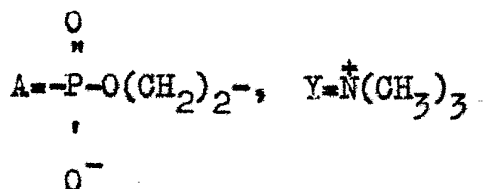
RMN<sup>-1</sup>H: 500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, (TMS) δ

0.82 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.25 [s, 30H, (CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>]; 1.45 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.2 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2.35 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 3.2 [s, 9H, N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 3.35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.5 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); 3.6 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 4.25 (m, 2H, POCH<sub>2</sub>); 4.3 (1H, CHOP).

Exemplo 10:

1-octadecilamina-3-metoxi-propano-2-ol-fosfocolina

Composto de fórmula Ic em que R1=H, R2=C18H37 e R3=CH3,



Obteve-se este composto recorrendo ao procedimento descrito no exemplo 6, tendo-se feito a preparação e a desprotecção no composto 1-N,N-(benzil-sulfoniloctadecil)amino-3-metoxi-propano-2-ol-fosfocolina.

M=550

CCF rf: 0.20 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 70:30:7, v/v/v)

RMN<sup>-1</sup>H: 500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, (TMS) δ

2.9 (m, 3H, NH e NCH<sub>2</sub>); 3.1 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 3.4 [s, 9H, N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 3.55 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.7 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 3.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OMe); 4.5 (m, 2H, POCH<sub>2</sub>); 4.6 (m, 1H, CHOP).

### Toxicidade

Determinou-se a toxicidade dos compostos da presente invenção através de um ensaio por administração oral nos morangos recorrendo aos métodos habituais. Os correspondentes valores DI 50 são superiores a 650 mg/Kg.

### Farmacologia

Determinou-se a capacidade dos compostos da presente invenção para inibirem a proliferação de células de tumores in vitro.

Inibem a proliferação das células de tumores HL60 e A.427 após 24 h.

HL60: Linha celular da leucemia promielocítica.

A.427: Linha celular do carcinoma do pulmão.

Demonstram um efeito citostático para uma dose de 0,02mM a que não constitui uma dose tóxica para essas duas linhas celulares de tumores. Globalmente a linha celular do carcinoma do pulmão demonstrou ser mais sensível do que a linha celular da leucemia promielocítica,

Descreve-se seguidamente com maior exactidão o efeito dos compostos da presente invenção sobre a proliferação a longo prazo.

Todos os exemplos da presente invenção foram testados e comparados com dois compostos afins da técnica anterior.

O composto 1-O-octadecil- 2-O-metilglicero- 3-fosfocolina (Et-18-OCH<sub>3</sub> ou metoxi PAF; Andreesen, 1988),  
O composto 3-octadecil-1-O-tetradecil-propano-1, 2-diol-2-O-fosfocolina (composto (D)).

Para este estudo utilizou-se uma linha celular do adeno-carcinoma do cclon designada por HT.29; são células dependentes de fixação.

As células HT.29 desenvolveram-se em meio Mc Coy médio (Flow Labs) enriquecido com 10% de soro de fecto de bovino (FBS; Gibco). O meio de crescimento continha 100 unidades/ml de penicilina e 100 mg/ml de estreptomicina (Flow Labs).

Os compostos da presente invenção e os compostos (D) e Et-18-OCH<sub>3</sub> foram dissolvidos numa solução contendo 60% de etanol e 40% de uma solução salina de tampão fosfato (PBS; Flow Labs).

Procedeu-se a diluições em série em PBS. A dose testada foi de 0,02 mM. O tempo de tratamento durou 24 h a temperatura de 37°C.

Avaliou-se o efeito dos compostos da presente invenção sobre a proliferação celular a longo prazo e sobre a sobrevivência estudando a eficiência de revestimento e a morfologia das colônias de HT.29. Para se efectuar este estudo recorreu-se a  $5 \cdot 10^2$  células HT.29 previamente tratadas com compostos diferentes da presente invenção durante 24 h as quais foram inoquadas em 25 cm<sup>2</sup> de uma área de crescimento tecidual em balões de cultura.

Estas culturas celulares foram depois incubadas a temperatura de 37°C durante quinze dias. Decorrido esse período de incubação todas as culturas celulares foram lavadas duas vezes com PBS, fixadas com 70% de etanol durante 30 minutos e coloradas durante o mesmo período de tempo com Giemsa a 10% (Sigma Chemicals).

O resultados são expressos pela "eficiência de revestimento relativa"(E.R.) cujo valor e calculado pela expressão seguinte:



$$\text{E.R.} = \frac{\text{número de colônias formadas}}{\text{número de células revestidas}} \times 100$$

Encontrando-se resumidos nos quadros que se seguem.

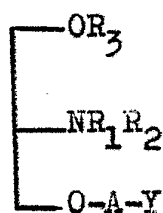
Descobriu-se que as colônias formadas após tratamento com os compostos da presente invenção perderam o seu perfil regular, possuem uma reactividade inferior ao corante Giemsa e as suas dimensões são menores do que as das colônias não tratadas.

COMPOSTOS	E.R. (%)	COMPOSTOS	E.R. (%)
Controlo	100 ± 4.3	EX 5	20.6 ± 1.7 **
Et-18-OCH <sub>3</sub>	39 ± 1.5	EX 6	26.4 ± 1.7 **
(D)	34 ± 2.3 ***	EX 7	22.3 ± 2.2 ***
EX 1	21.9 ± 1.0 ***	EX 8	19.9 ± 0.9 ***
EX 2	24.3 ± 1.4 **	EX 9	20.2 ± 1.2 **
EX 3	27.1 ± 2.1 *	EX 10	25.4 ± 2.7 *
EX 4	45.6 ± 3.0 NS		

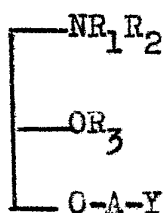
Os símbolos estatísticos referem-se a comparação entre cada composto e o composto de referência Et-18-OCH<sub>3</sub>. Os diversos símbolos : NS, \*, \*\* e \*\*\* indicam que o resultado é não significativo, significativo, muito significativo e altamente significativo, respectivamente.

## REIVINDICAÇÃO

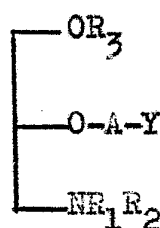
Processo para a preparação de derivados de glicerol de fórmulas gerais Ia, Ib e Ic



Ia



Ib



Ic

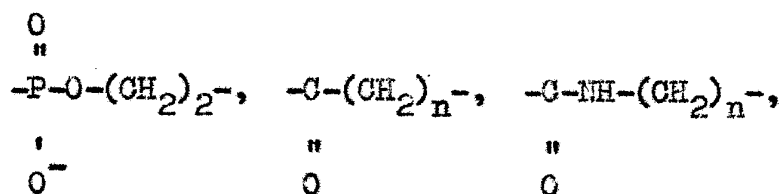
em que:

$R_1$  representa um átomo de hidrogénio um grupo alquilo inferior possuindo até 5 átomos de carbono;

$R_2$  representa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 10 e 24 átomos de carbono;

$R_3$  representa um radical arilo, alquilo, CONH- ou CON-dialquilo, possuindo cada grupo alquilo entre 1 e 6 átomos de carbono;

A. representa:



n representa um inteiro compreendido entre 2 e 10;

Y representa os seguintes grupos de amónia quaternária:

amónio, alquil-amónio, dialquil-amónio, trialquil-amónio, possuindo cada grupo alquilo entre 1 e 6 átomos de carbono, ou um heterociclo saturado ou insaturado com átomos de azoto como heteroátomo,

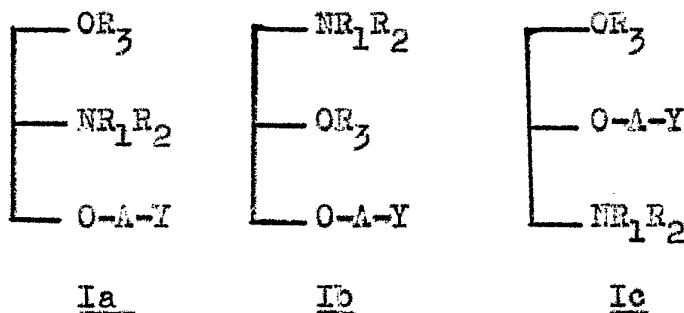
caracterizado por se fazer reagir, num solvente aprótico, na



## R E S U M O

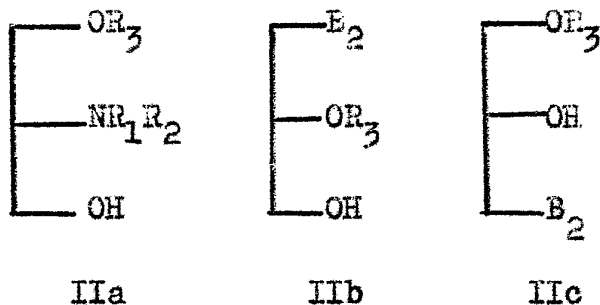
### "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE GLICEROL"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de derivados de glicerol de fórmulas gerais Ia, Ib e Ic

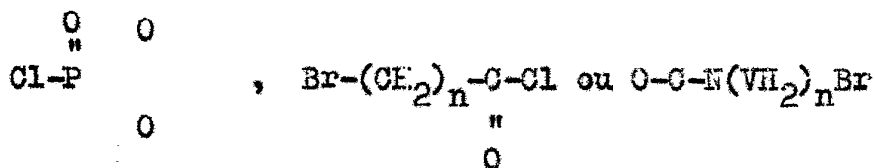


que compreende

fazer-se reagir, num solvente aprótico, na presença de uma base orgânica, a uma temperatura entre 0°C e 80°C e sob uma atmosfera de azoto, respectivamente os compostos de fórmula IIa, IIb, e IIc

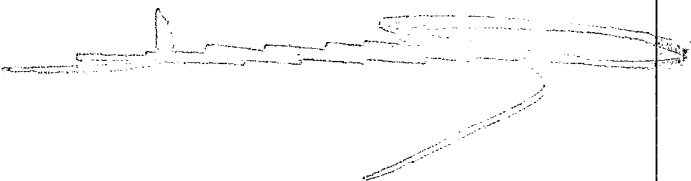


com um excesso estequiométrico, variavel entre 10% e 100%, de um composto seleccionado entre



(n possui as significações anteriores) e

com um excesso estequiométrico, variavelmente 30% e 50% de um



composto Z seleccionado entre um derivado de amina associada aos grupos de amónio quaternário correspondentes à anterior definição de Y, e por se fazer a hidrogenólise do grupo de protecção  $-SO_4CH_2O$  para a obtenção de compostos de fórmula Ib ou Ic em que  $R_1$  representa o átomo de hidrogénio.

•  
•  
•