

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 100736

REQUERENTE: KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA, japonesa, Industrial, com sede em 26-1, Jingumae 6-chome, Shibuya-ku, Tokyo-To, Japão

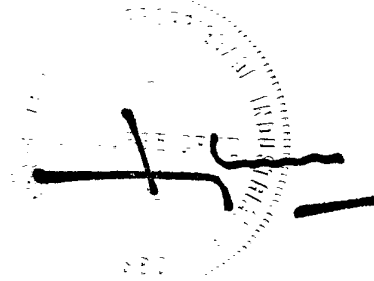
EPÍGRAFE: "GLICOSFINGOLÍPIDOS E SUA UTILIZAÇÃO"

INVENTORES: TATSUO HIGA; KOJI AKIMOTO; YASUHIKO KOEZUKA; TERUYUKI SAKAI; MASAHIRO MORITA e TEKENORI NATORI, residentes no Japão

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

Japão, em 29 de Agosto de 1991, sob o No.244384/1991

100736



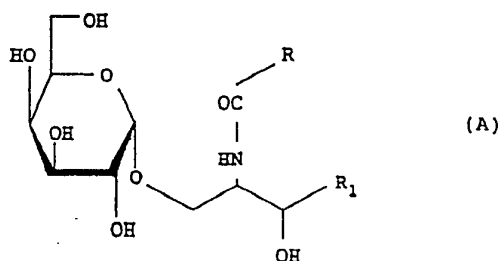
"GLICOSFINGOLÍPIDOS E SUA UTILIZAÇÃO"

=====

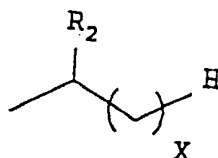
MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento relaciona-se com o novo glicosfin-
golípido representado pela fórmula (A):



em que R representa



onde R₂ representa H

ou OH e X indica um número inteiro de 0-26, ou
-(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃ e R₁ representa qualquer um dos substituin-
tes definidos pelos (a)-(e) que se seguem:

- (a) $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_Y\text{CH}_3,$
- (b) $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_Y\text{CH}_3,$
- (c) $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_Y\text{CH}(\text{CH}_3)_2,$
- (d) $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_Y\text{CH}_3,$ e
- (e) $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_Y\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3,$

em que Y indica um número inteiro 5-17.

O presente invento também se relaciona com um agente antitumoral e com um imunostimulador compreendendo um ou mais dos compostos atrás mencionados como ingredientes activos.

Além disso, o presente invento relaciona-se com um processo para preparar um glicosfingolípido, caracterizado pelo facto de um glicosfingolípido particular ser recolhido da esponja marina Agelas mauritianus.

Fundamentos do Invento

Campo da Técnica

O presente invento relaciona-se com novos glicosfingolípidos tendo actividade antitumoral eficaz e actividade imuno-estimuladora, um processo para a sua preparação e a sua utilização.

Técnica Afim

No que se refere a α -galactosilceramida, um estudo numa análise de massa foi referido em *Analytical Chemistry*, 59, 1652 (1987), em que é referida a estrutura de α -galactosilceramida. O composto correspondendo à α -galactosilceramida foi isolado a partir de um céstodo por B.N. Singh e referido em *Molecular and Biochemical Parasitology*, 26, 99 (1987). Contudo, a configuração estereo química do açúcar não é descrita no estudo, e desse modo a estrutura de α -galactosilo não é confirmada. Noutros relatórios, apenas duas α -galactosilceramidas foram extraídas e isoladas a partir da esponja marinha Agelas mauritianus pelos presentes inventores (Pedidos de Patentes Japonesas Nos. 303314/1990 e 244385/1991).

Por outro lado, é apenas no descrito na Publicação Aberta a Inspeção ("Laid-Open") da Patente Japonesa No. 83562-/1989 para além do invento de acordo com os presentes inventores, tanto quanto sabemos, que a actividade antitumoral é verificada nas galactosilceramidas. Além disso, todas as galactosilceramidas nas quais se verifica actividade antitumoral nos Exemplos da especificação atrás citada são β -galactosilceramidas, e a dose vai até 0,5-2 mg por ratinho. Além disso, não existe qualquer

exemplo em que uma galactosilceramida tenha sido utilizada na prática como um agente antitumoral ou como um imuno-estimulador.

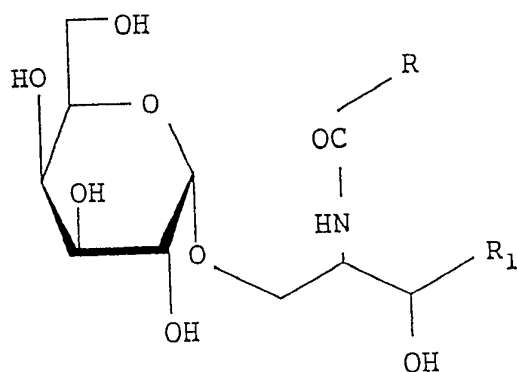
As galactosilceramidas derivadas de esponjas marinhas são descritas na Publicação Aderta à Inspeção ("Laid-Open") da Patente Japonesa No. 57594/1986 e Pure & Applied Chemistry, 58(3), 387-394 (1980). Todas estas galactosilceramidas são, contudo, β -galactosilceramidas, cuja actividade antitumoral não foi referida.

Em geral, as actividades fisiológicas das substancias químicas dependem grandemente das suas estruturas químicas, sendo sempre desejado obter novos compostos apresentando actividade antitumoral e actividade imuno-estimuladora.

Aspecto Geral do Invento

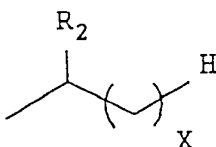
Os presentes inventores extraíram certas α -galactosilceramidas de uma esponja marinha Agelas mauritianus e verificaram que os compostos apresentavam actividade antitumoral e actividade imuno-estimuladora. Os presentes inventores criaram ainda o método para a síntese de compostos afins e verificaram que esses compostos afins também têm actividades semelhantes. O presente invento foi realizado à base dessas informações.

Isto é, os novos glicosfingolípídeos de acordo com o presente invento são representados pela fórmula que se segue (A):



em que

R representa



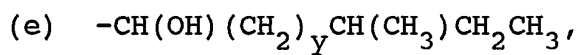
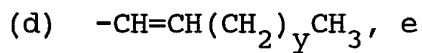
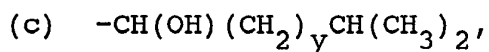
onde R_2 representa H ou OH e X indica um número inteiro de 0-26, ou $-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$ e

R_1 representa qualquer um dos substituintes definidos pelos

(a)-(e) que se seguem:

(a) $-CH_2(CH_2)_YCH_3$,

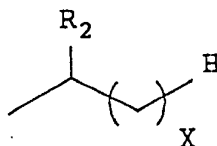
(b) $-CH(OH)(CH_2)_YCH_3$,



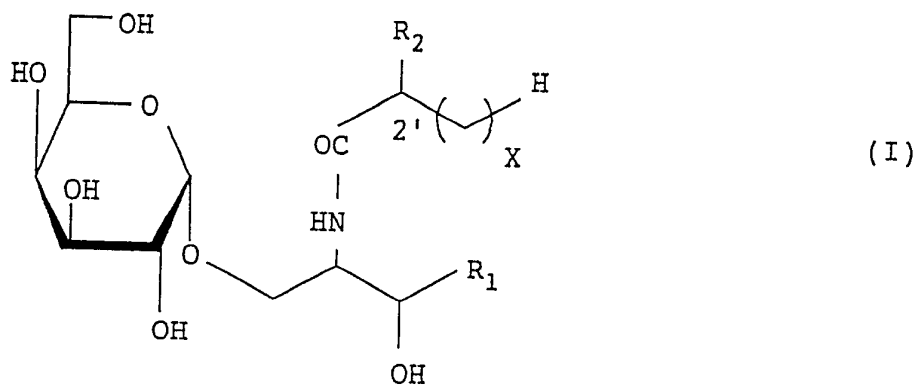
em que Y indica um número inteiro 5-17.

Na fórmula (A) atrás mencionada,

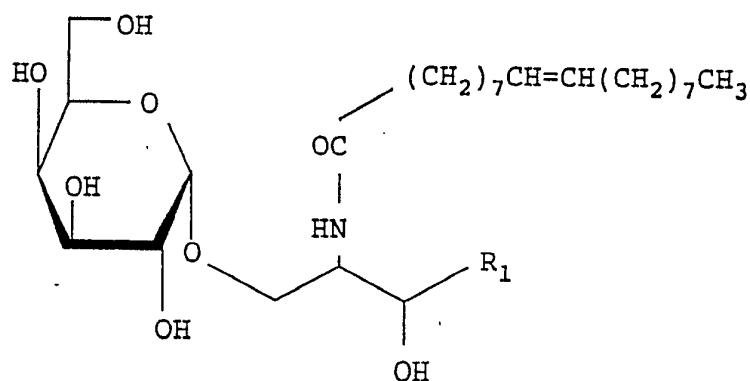
(1) o composto em que R representa



é representado pela fórmula (I):



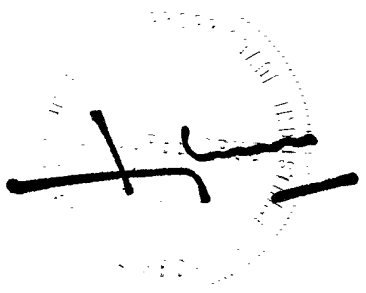
e (2) o composto em que R representa $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ é representado pela fórmula (XXI):



(XXI).

O presente invento também se relaciona com um processo para preparar os compostos representados pela fórmula (I) e especificados mais abaixo. Isto é, o processo para preparar o glicosfingolípido representado pela fórmula (I) de acordo com o presente invento compreende recolher a esponja marinha Agelas mauritianus, submete-la a uma operação de extracção com um solvente orgânico e isolar dos extractos os glicosfingolípidos representados pela fórmula (I) e especificada mais abaixo:

- (1) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3,4-heptadecanediol,
- (2) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3,4-hexadecanediol,
- (3) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitricosanoilamino]-16-metil-3,4-heptadecanediol, e
- (4) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxipentacosanoilamino]-16-metil-3,4-octadecanediol.



O composto do presente invento representado pela fórmula (A) (isto é fórmulas (I) e (XXI)) pode também ser sintetizado quimicamente de acordo com os esquemas do processo ou esquemas de via de reacção descritos mais abaixo.

O presente invento relaciona-se ainda com a utilização dos compostos representados pela fórmula (A) (fórmulas (I) e (XXI)). Isto é, o agente antitumoral e o agente imuno estimulador de acordo com o presente invento contêm cada um deles um ou mais glicosfingolípidos representados pela fórmula (A) (fórmulas (I) e (XXI) como ingredientes activos ou contêm a sua quantidade eficaz e um veículo ou diluente farmacêuticamente aveitável.

Além disso, o presente invento relaciona-se com o método terapêutico compreendendo a administração de quantidades eficazes de um ou mais dos compostos atrás mencionados a doentes que necessitam da inibição da proliferação do tumor ou de activação da imunidade.

Descrição Resumida dos Desenhos

Fig. 1 (a e b) indica o esquema (via sintética A) para a síntese de compostos representados pela fórmula (A) a partir de um composto aldeído como um material de partida;

Fig. 2 também indica o esquema (via sintética B) que é uma via para a síntese dos compostos representados pela fórmula (A) a partir de um composto aldeído como um material de partida assim como a Fig. 1 e tem menos passos que a via de reacção A;

Fig. 3 indica o esquema (via sintética C) para derivar os compostos representados pela fórmula (A) aplicando uma série de modificações químicas à esfingosina;

Fig. 4 (a-c) indica o esquema (via sintética D) para sintetizar um derivado do composto representado pela fórmula (A) a partir de um composto aldeído como um material de partida, que tem um grupo hidroxilo no C-4 da base de cadeia longa;

Fig. 5 (a e b) indica o esquema que ilustra um método preferido para sintetizar o composto 9 ((2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosilo-xi)-2-tetracosanoilamino-3-tetradecanol);

Fig. 6 indica o esquema que ilustra um método preferido para sintetizar o composto 7 ((2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosilo-xi)-2-octanoilamino-3-octadecanol);

Fig. 7 indica o esquema que ilustra um método preferido para sintetizar o composto 5 ((2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosilo-xi)-2-tetradecanoilamino-3-octadecanol);

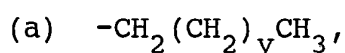
Fig. 8 indica o esquema que ilustra um método preferido para sintetizar o composto 1 ((2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosilo-xi)-2-tetracosanoilamino-3-octadecanol);

Fig. 9 indica o esquema que ilustra um outro método preferido para sintetizar o composto 5; e

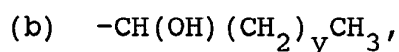
Fig. 10(a-c) indica o esquema que ilustra um método preferido para sintetizar o composto 22 ((2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosilo-xi)-2-[(R)-2-hidroxiltetracosanoilamino]-3,4-heptadecanediol).

Descrição Pormenorizada do InventoGlicosfingolípidos

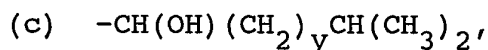
Os glicosfingolípidos de acordo com o presente invento, tal como atrás descritos, são representados pela fórmula (A) (isto é fórmulas (I) e (XXI), e R_1 na fórmula (I) é representado de preferência pelos (a)-(e) que se seguem:



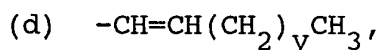
em que quando R_2 representa H, é preferível que X indique um número inteiro de 0-24 e Y indique um número inteiro de 7-15; Quando R_2 representa OH, é preferível que X indique um número inteiro de 20-24 e Y indique um número inteiro de 11-15; quando R_2 representa H, é particularmente preferível que X indique um número inteiro de 8-22 e Y indique um número inteiro de 9-13; e quando R_2 representa OH, é particularmente preferível que X indique um número inteiro de 21-23 e Y indique um número inteiro de 12-14;



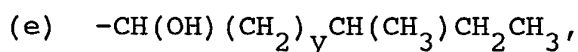
em que quando R_2 representa H, é preferível que X indique um número inteiro de 18-26 e Y indique um número inteiro de 5-15; Quando R_2 representa OH, é preferível que X indique um número inteiro de 18-26 e Y indique um número inteiro de 5-17; e ainda quando R_2 representa H, é particularmente preferível que X indique um número inteiro de 21-25 e Y indique um número inteiro de 6-14; e quando R_2 representa OH, é particularmente preferível que X indique um número inteiro de 21-25 e Y indique um número inteiro de 6-16;



em que quando R_2 representa H, é preferível que X indique um número inteiro de 20-24 e Y indique um número inteiro de 9-13; Quando R_2 representa OH, é preferível que X indique um número inteiro de 18-24 e Y indique um número inteiro de 9-13; e ainda quando R_2 representa H, é particularmente preferível que X indique um número inteiro de 21-23 e Y indique um número inteiro de 10-12; e quando R_2 representa OH, é particularmente preferível que X indique um número inteiro de 20-23 e Y indique um número inteiro de 10-12;



quando R_2 representa H é preferível que X indique um número inteiro de 10-18 e Y indique um número inteiro de 10-14; e é particularmente preferível que X indique um número inteiro de 11-17 e Y indique um número inteiro de 11-13; e



quando R_2 representa OH é preferível que X indique um número inteiro de 21-25 e Y indique um número inteiro de 9-13; e é particularmente preferível que X indique um número inteiro de 22-24 e Y indique um número inteiro de 10-12.

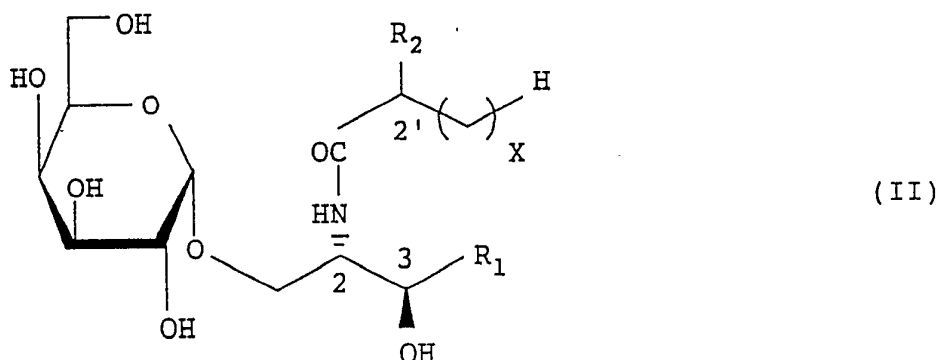
Por outro lado, R_1 na fórmula (XXI) representa de preferência $-CH_2(CH_2)_YCH_3$, em que Y indica de preferência um número inteiro de 11-15, particularmente 12-14.

Os compostos do presente invento que têm as configurações nas posições 2 e 3 como é indicado na fórmula (II) que se segue são particularmente preferidos.

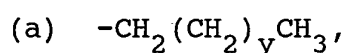
Além disso, quando é usada a via sintética descrita mais abaixo, o glicosfingolípido representado pela fórmula (IV) aqui a seguir em que X indica um número inteiro de 8-22 e Y indica um número inteiro de 9-13 é o mais preferido do ponto de vista de disponibilidade fácil da matéria-prima.

A forma mais concreta e a forma mais preferida do composto do presente invento representadas pela fórmula (A) (fórmulas (I) e (XXI) podem ser explicadas pelas definições que se seguem (1)-(4):

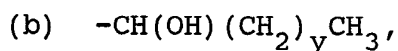
(1) os glicosfingolípidos da fórmula (I) representados pela fórmula (II):



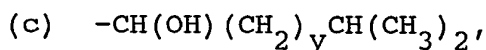
em que R_1 representa qualquer um dos substituintes definidos pelos (a)-(e) que se seguem, R_2 representa H ou OH e X é definido nos (a)-(e) que se seguem;



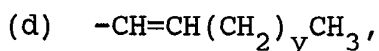
em que quando R_2 representa H, X indica um número inteiro de 0-24 e Y indica um número inteiro de 7-15; e quando R_2 representa OH, X indica um número inteiro de 20-24 e Y indica um número inteiro de 11-15;



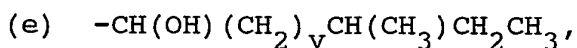
em que quando R_2 representa H, X indica um número inteiro de 18-26 e Y indica um número inteiro de 5-15; e quando R_2 representa OH, X indica um número inteiro de 18-26 e Y indica um número inteiro de 5-17;



em que quando R_2 representa H, X indica um número inteiro de 20-24 e Y indica um número inteiro de 9-13; e quando R_2 representa OH, X indica um número inteiro de 18-24 e Y indica um número inteiro de 9-13;

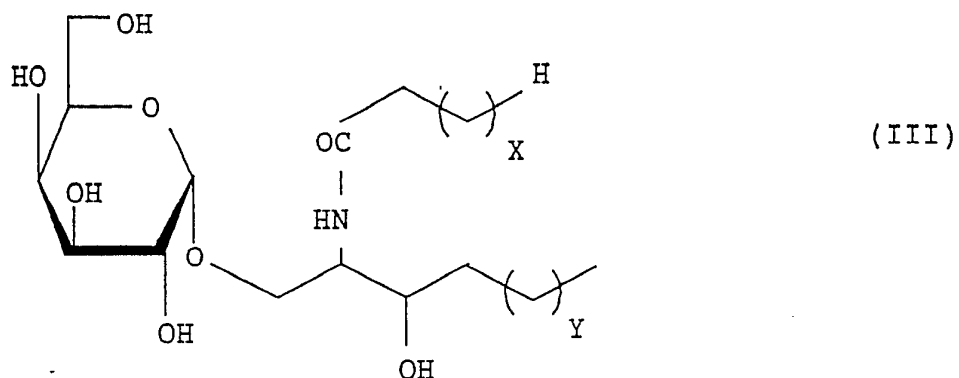


em que R_2 representa H, X indica um número inteiro de 10-18 e Y indica um número inteiro de 10-14;



em que R_2 representa OH, X indica um número inteiro de 21-25 e Y indica um número inteiro de 9-13;

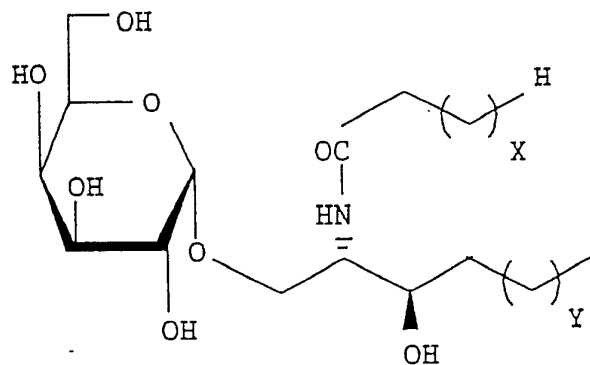
(2) os glicosfingolípídeos da fórmula (I) representados pela fórmula (III):



em que X indica um número inteiro de 0-24 e Y indica um número inteiro de 7-15.

(3) os glicosfingolípídeos descritos em (2) atrás referido, em que com maior preferência X indica um número inteiro de 8-22 e Y indica um número inteiro de 9-13;

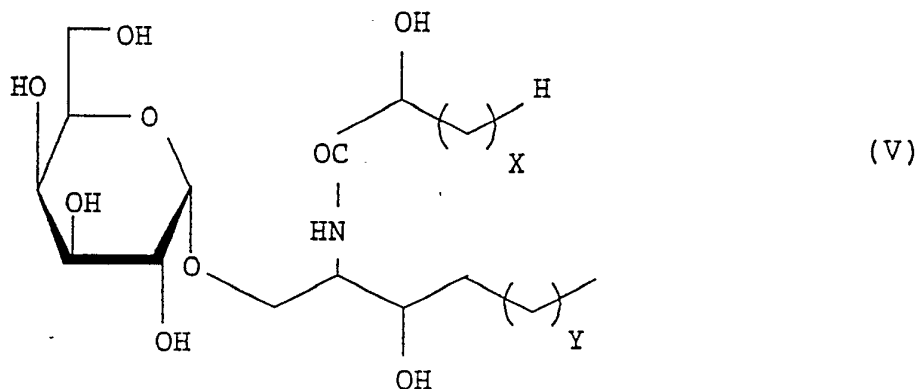
(4) os glicosfingolípídeos descritos em (2) atrás referido que é representado com maior preferência pela fórmula (IV):



em que X indica um número inteiro de 0-24 e Y indica um número inteiro de 7-15;

(5) os glicosfingolípidos descritos em (4) atrás referido, em que com a maior preferência X indica um número inteiro de 8-22 e Y indica um número inteiro de 9-13;

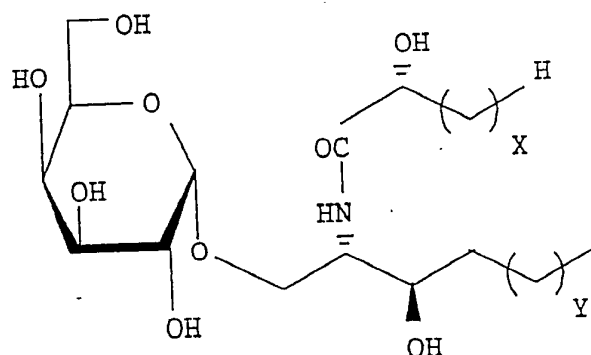
(6) os glicosfingolípidos da fórmula (I) representados pela fórmula (V):



em que X indica um número inteiro de 20-24 e Y indica um número inteiro de 11-15;

(7) os glicosfingolípídeos descritos em (6) atrás referido, em que com maior preferência X indica um número inteiro de 21-23 e Y indica um número inteiro de 12-14;

(8) os glicosfingolípídeos descritos em (6) atrás referido, representados com maior preferência pela fórmula (VI):

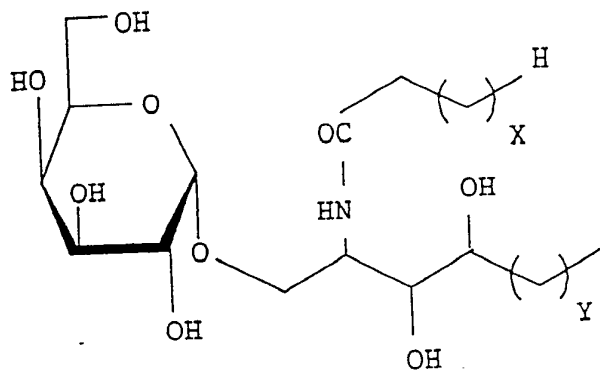


(VI)

em que X indica um número inteiro de 20-24 e Y indica um número inteiro de 11-15;

(9) os glicosfingolípídeos descritos em (8) atrás referido, em que com a maior preferência X indica um número inteiro de 21-23 e Y indica um número inteiro de 12-14;

(10) os glicosfingolípídeos da fórmula (I) representados pela fórmula (VII):

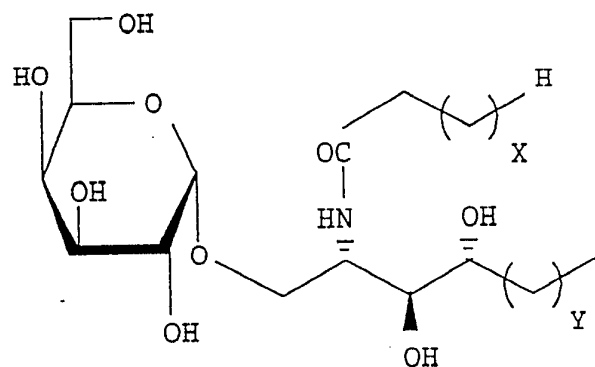


(VII)

em que X indica um número inteiro de 18-26 e Y indica um número inteiro de 5-15;

(11) os glicosfingolípídeos descritos em (10) atrás referido, em que com maior preferência X indica um número inteiro de 21-25 e Y indica um número inteiro de 6-14;

(12) os glicosfingolípídeos descritos em (10) atrás referido que é representado com maior preferência pela fórmula (VIII):

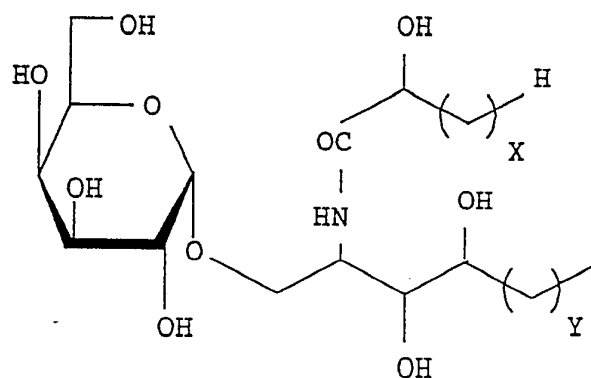


(VIII)

em que X indica um número inteiro de 18-26 e Y indica um número inteiro de 5-15;

(13) os glicosfingolípídeos descritos em (12) atrás referido, em que com a maior preferência X indica um número inteiro de 21-25 e Y indica um número inteiro de 6-14;

(14) os glicosfingolípídeos da fórmula (I) representados pela fórmula (IX):

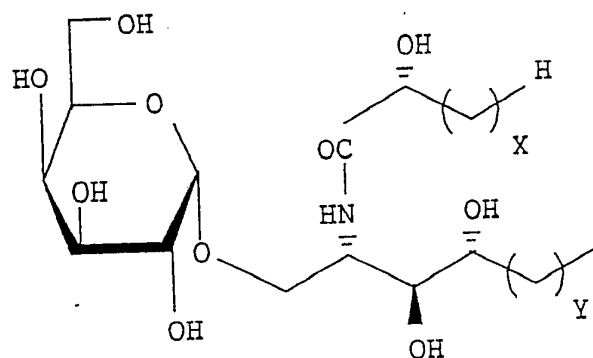


(IX)

em que X indica um número inteiro de 18-26 e Y indica um número inteiro de 5-17;

(15) os glicosfingolípídeos descritos em (14) atrás referido, em que com a maior preferência X indica um número inteiro de 21-25 e Y indica um número inteiro de 6-16;

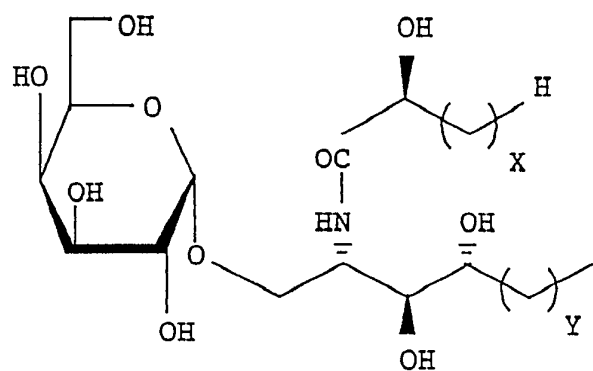
(16) os glicosfingolípídeos descritos em (14) atrás referido representados com maior preferência pela fórmula (X):



(X)

em que X indica um número inteiro de 18-26 e Y indica um número inteiro de 5-17;

(17) os glicosfingolípídeos descritos em (14) atrás referido representados com maior preferência pela fórmula (X'):



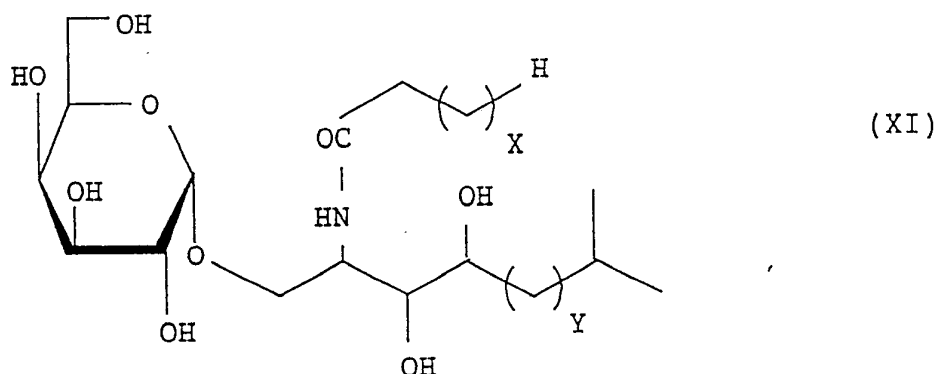
(X')

em que X indica um número inteiro de 20-24 e Y indica um número inteiro de 10-14;

(18) os glicosfingolípídeos descritos em (16) atrás referido, em que com a maior preferência X indica um número inteiro de 21-25 e Y indica um número inteiro de 6-16;

(19) os glicosfingolípídeos descritos em (17) atrás referido, em que com a maior preferência X indica um número inteiro de 21-23 e Y indica um número inteiro de 11-13;

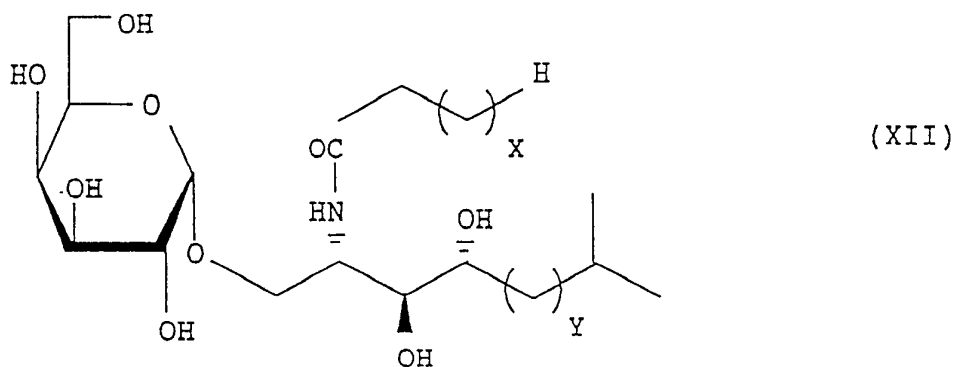
(20) os glicosfingolípídeos da fórmula (I) representados pela fórmula (XI):



em que X indica um número inteiro de 20-24 e y indica um número inteiro de 9-13;

(21) os glicosfingolípídeos descritos em (20) atrás referido, em que com maior preferência X indica um número inteiro de 21-23 e Y indica um número inteiro de 10-12;

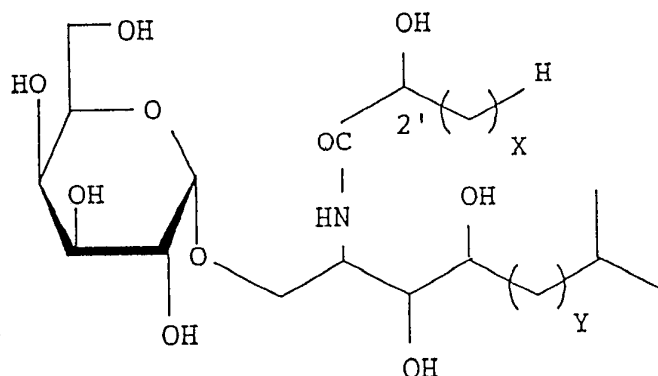
(22) os glicosfingolípidos descritos em (20) atrás referido representados com maior preferência pela fórmula (XII):



em que X indica um número inteiro de 20-24 e y indica um número inteiro de 9-13;

(23) os glicosfingolípidos descritos em (22) atrás referido, em que com maior preferência X indica um número inteiro de 21-23 e y indica um número inteiro de 10-12;

(24) os glicosfingolípidos da fórmula (I) representados pela fórmula (XIII):

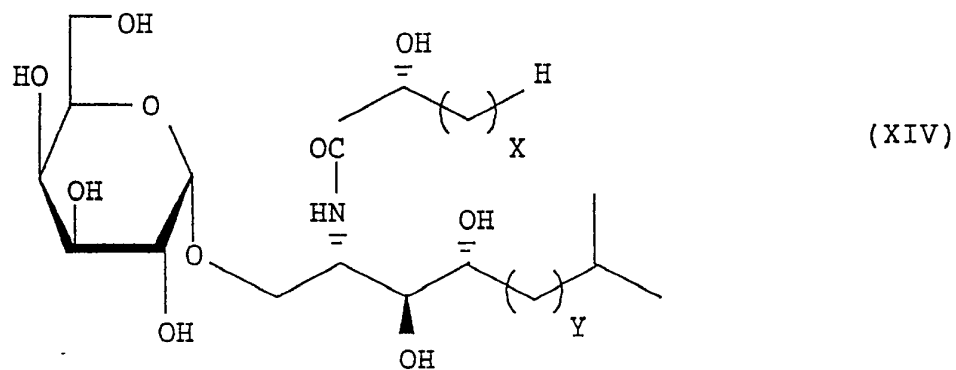


(XIII)

em que X indica um número inteiro de 18-24 e Y indica um número inteiro de 9-13;

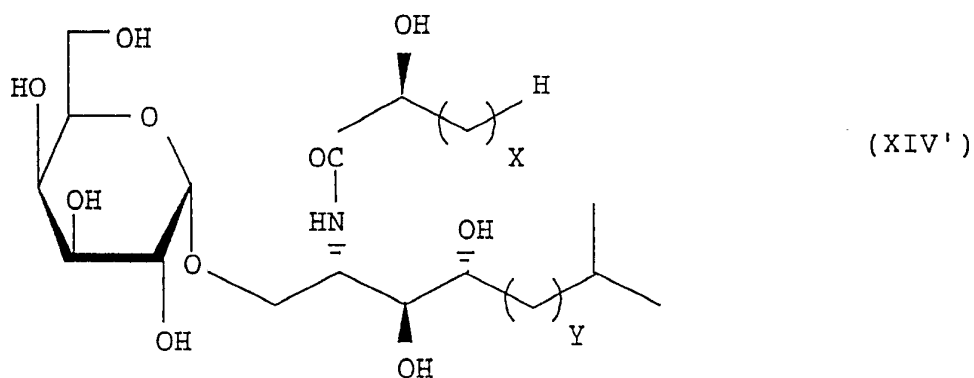
(25) os glicosfingolípídeos descritos em (24) atrás referido, em que com maior preferência X indica um número inteiro de 20-23 e Y indica um número inteiro de 10-12;

(26) os glicosfingolípídeos descritos em (24) atrás referido, com maior preferência representados pela fórmula (XIV):



em que X indica um número inteiro de 19-23 e y indica um número inteiro de 9-13;

(27) os glicosfingolípídeos descritos em (24) atrás referido, com maior preferência representados pela fórmula (XIV'):

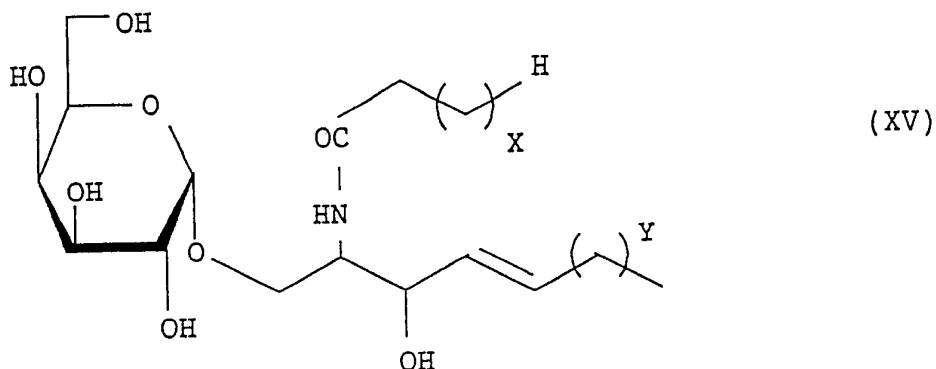


em que X indica um número inteiro de 20-24 e Y indica um número inteiro de 9-13;

(28) os glicosfingolípídeos descritos em (26) atrás referido, em que com a maior preferência X indica um número inteiro de 20-22 e Y indica um número inteiro de 10-12;

(29) os glicosfingolípídeos descritos em (27) atrás referido, em que com a maior preferência X indica um número inteiro de 21-23 e Y indica um número inteiro de 10-12;

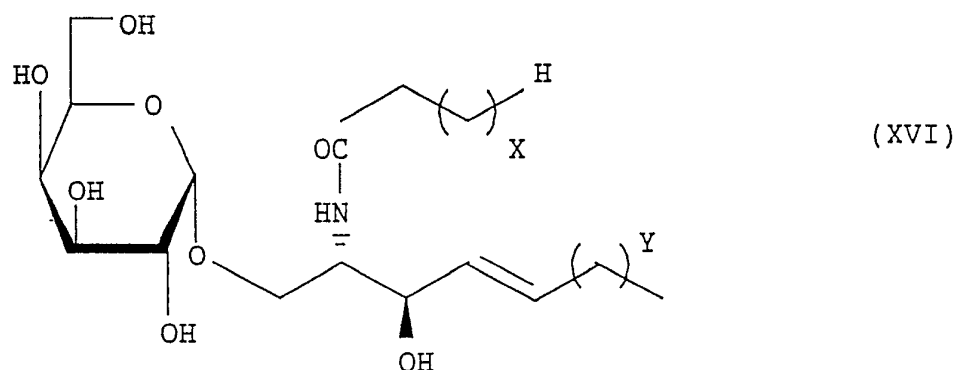
(30) os glicosfingolípídeos da fórmula (I) representados pela fórmula (XV):



em que X indica um número inteiro de 10-18 e Y indica um número inteiro de 10-14;

(31) os glicosfingolípídeos descritos em (30) atrás referido, em que com maior preferência X indica um número inteiro de 11-17 e Y indica um número inteiro de 11-13;

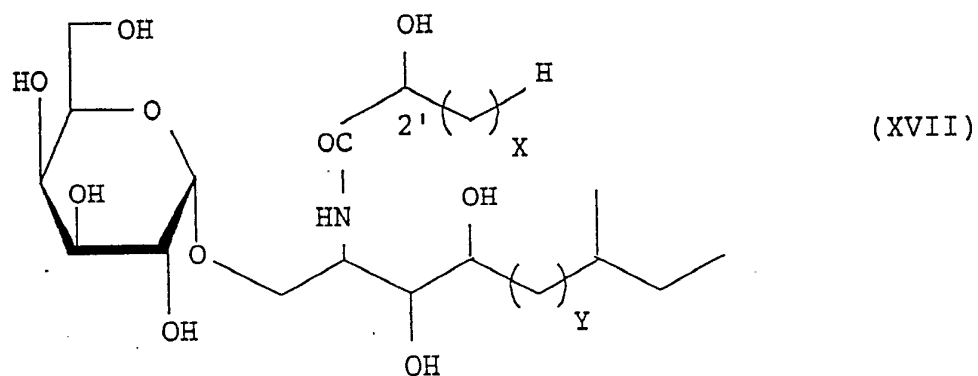
(32) os glicosfingolípidos descritos em (30) atrás referido representados com maior preferência pela fórmula (XVI):



em que X indica um número inteiro de 10-18 e Y indica um número inteiro de 10-14;

(33) os glicosfingolípidos descritos em (32) atrás referido, em que com a maior preferência X indica um número inteiro de 11-17 e Y indica um número inteiro de 11-13;

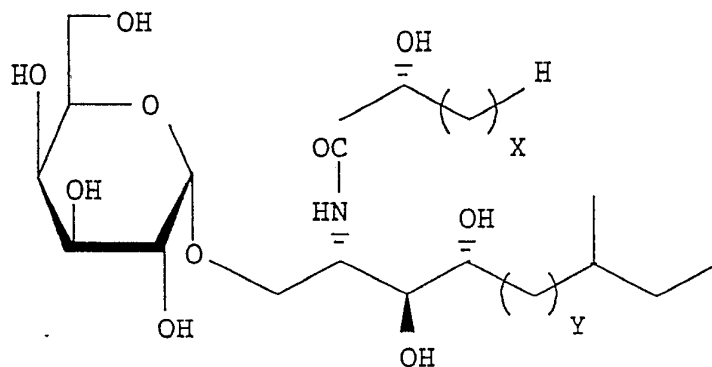
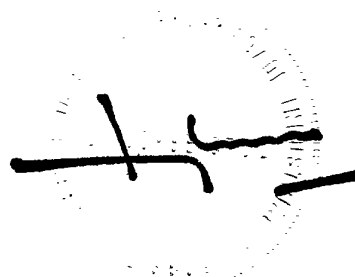
(34) os glicosfingolípidos da fórmula (I) representados pela fórmula (XVII):



em que X indica um número inteiro de 21-25 e Y indica um número inteiro de 9-13;

(35) os glicosfingolípídeos descritos em (34) atrás referido, em que com maior preferência X indica um número inteiro de 22-24 e Y indica um número inteiro de 10-12;

(36) os glicosfingolípídeos descritos em (34) atrás referido representados com maior preferência pela fórmula (XVIII):

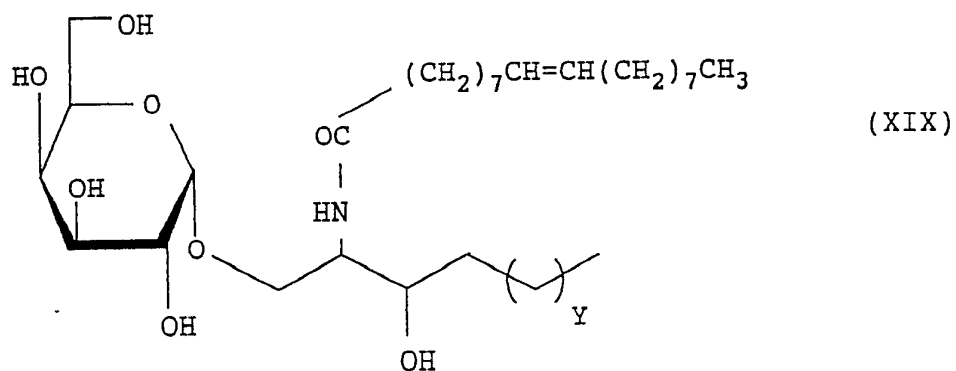


(XVIII)

em que X indica um número inteiro de 21-25 e Y indica um número inteiro de 9-13;

(37) os glicosfingolípídeos descritos em (36) atrás referido, em que com a maior preferência X indica um número inteiro de 22-24 e Y indica um número inteiro de 10-12;

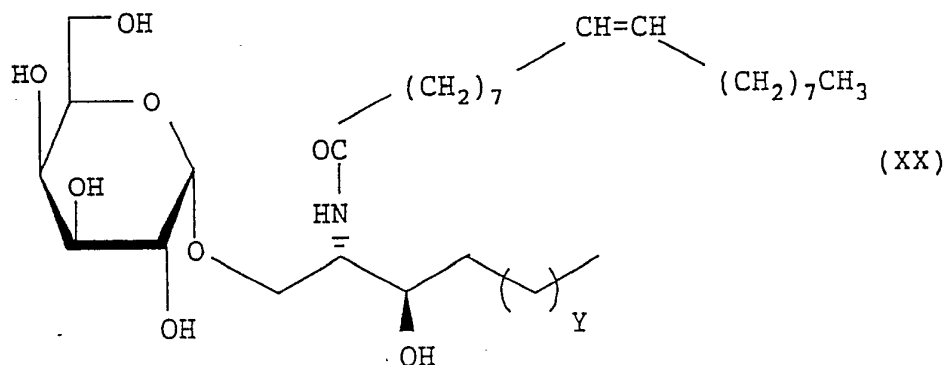
(38) os glicosfingolípídeos da fórmula (XXI) representados pela fórmula (XIX):



em que X indica um número inteiro de 11-15;

(39) os glicosfingolípídeos descritos em (38) atrás referido, em que com maior preferência Y indica um número inteiro de 12-14;

(40) os glicosfingolípídeos descritos em (38) atrás referido representados com maior preferência pela fórmula (XX):

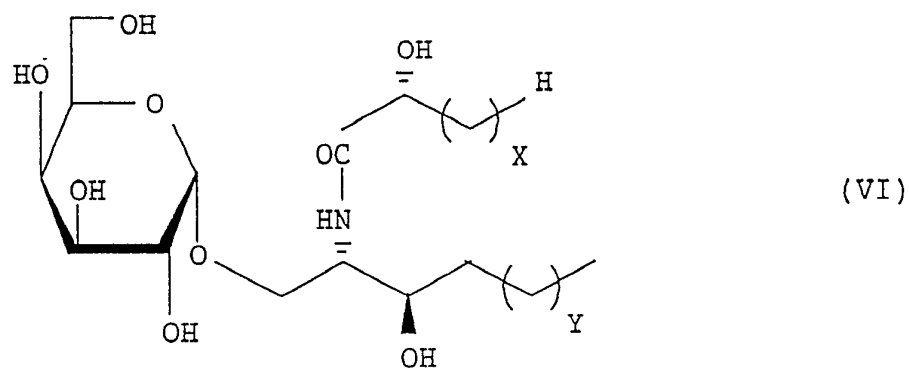
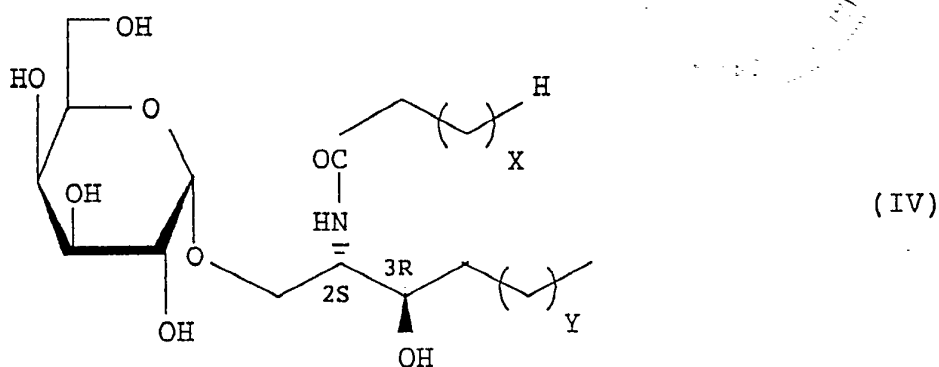


em que X indica um número inteiro de 11-15; e

(41) os glicosfingolípídeos descritos em (40) atrás referido, em que com a maior preferência Y indica um número inteiro de 12-14.

Exemplos concretos de compostos incluídos no presente invento representados pela fórmula (A) (fórmulas (I) e (XXI)) são indicados mais abaixo. Nas fórmulas respectivas, X e Y são tal como foram atrás definidos.

(1) os compostos representados pelas fórmulas (IV) e (VI) que se seguem



Composto 1: (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetracosanoil-amino-3-octadecanol,

Composto 2: (2S,3R)-2-docosanoilamino-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-3-octadecanol,

Composto 3: (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-icosanoilamino-3-octadecanol,

Composto 4: (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-octadecanoil-amino-3-octadecanol,

Composto 5: (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetradecanoil-amino-3-octadecanol,

Composto 6: (2S,3R)-2-decanoilamino-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-3-octadecanol,

Composto 7: 7: (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-octanoilamino-3-octadecanol,

Composto 8: (2S,3R)-2-acetamido-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-3-octadecanol,

Composto 9: (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetracosanoilamino-3-tetradecanol,

Composto 10: 10: (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetradecanoilamino-3-hexadecanol,

Composto 11: (2R,3S)-1-(α -D-galactopirabosiloxi)-2-tetradecanoilamino-3-hexadecanol,

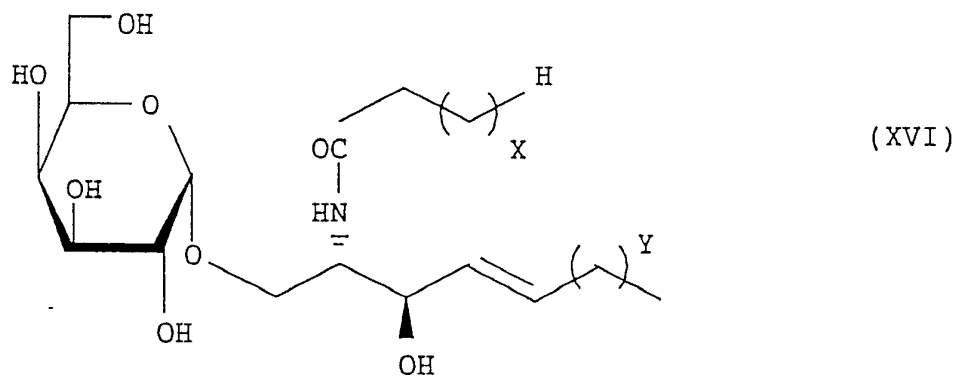
Composto 12: 2S,3S)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetradecanoilamino-3-hexadecanol,

Composto 13: (2R,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetradecanoilamino-3-hexadecanol,

Composto 14: (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitetracosanoilamino-3-octadecanol.

De entre estes compostos, os compostos 1-10 e 14 são preferidos em consideração da configuração nas posições 2 e 3.

(2) os compostos representados pela fórmula (XVI) que se segue



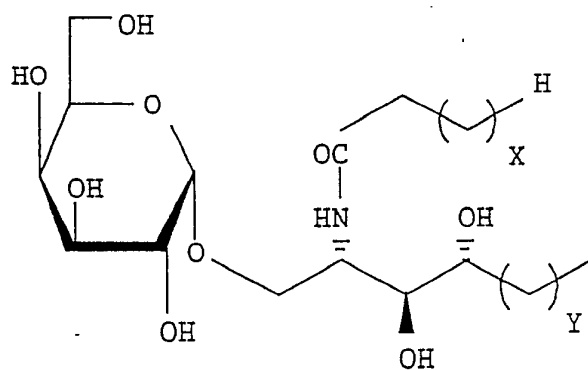
Composto 15:

(2S,3R,4E)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-octadecanoilamino-4-octadecen-3-ol,

Composto 35:

(2S,3R,4E)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetradecanoilamino-4-octadecen-3-ol.

(3) Os compostos representados pela fórmula (VIII) que se segue



(VIII)

Composto 16:

(2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetracosanoilamino-3,4-octadecanediol,

Composto 17:

(2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetracosanoilamino-3,4-heptadecanediol,

Composto 18:

(2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetracosanoilamino-3,4-pentadecanediol,

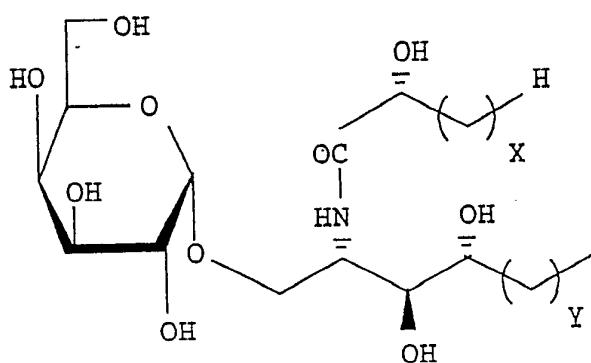
Composto 19:

(2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetracosanoilamino-3,4-undecanediol,

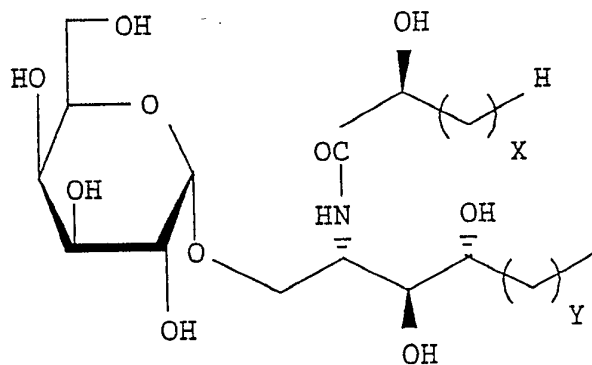
Composto 20:

(2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-hexacosanoilamino-3,4-heptadecanediol.

(4) Os compostos representados pelas fórmulas (X) e (X') que se seguem



(X)



(X')

Composto 21:

(2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3,4-octadecanediol,

Composto 22:

(2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3,4-heptadecanediol,

Composto 23:

(2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3,4-pentadecanediol,

Composto 24:

(2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3,4-undecanediol,

Composto 25:

(2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxihexacosanoilamino]-3,4-octadecanediol,

Composto 26:

(2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxihexacosanoilamino]-3,4-nonadecanediol,

Composto 27: (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxihexacosanoilamino]-3,4-icosanediol,

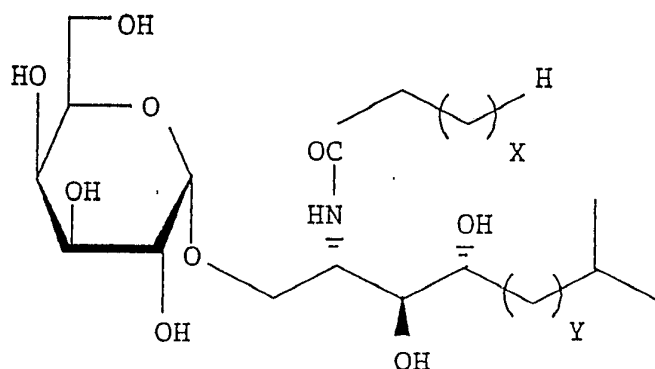
Composto 28:

(2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(S)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3,4-heptadecanediol,

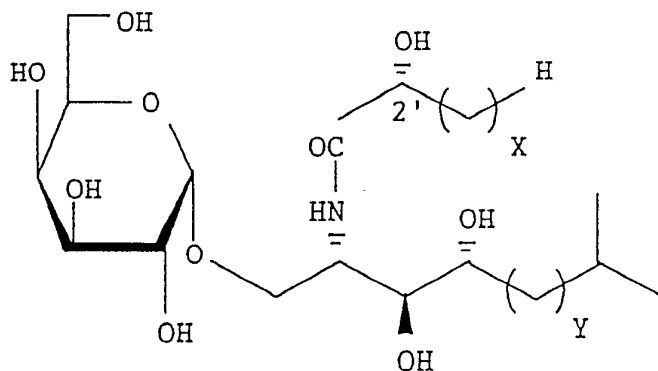
Composto 32:

(2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3,4-hexadecanediol.

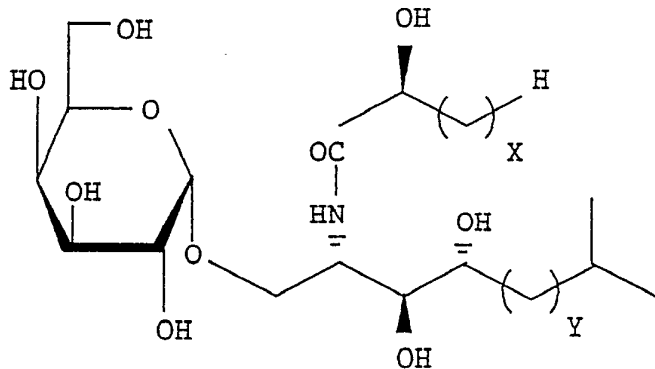
(4) Os compostos representados pelas fórmulas (XII), (XIV) e (XIV') que se seguem



(XII)



(XIV)



(XIV')

Composto 30:

(2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(S)-2-hidroxitetracosanoilamino]-16-metil-3,4-heptadecanediol,

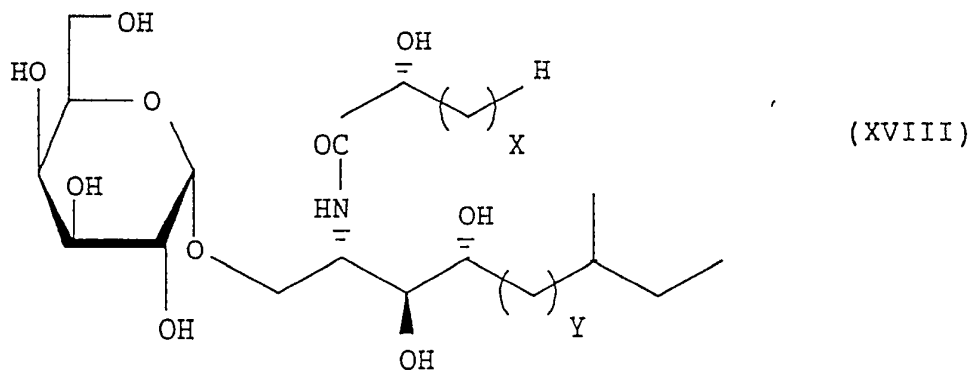
Composto 31:

(2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-16-metil-2-tetracosanoil-amino-3,4-heptadecanediol,

Composto 33:

(2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitricosanoilamino]-16-metil-3,4-heptadecanediol.

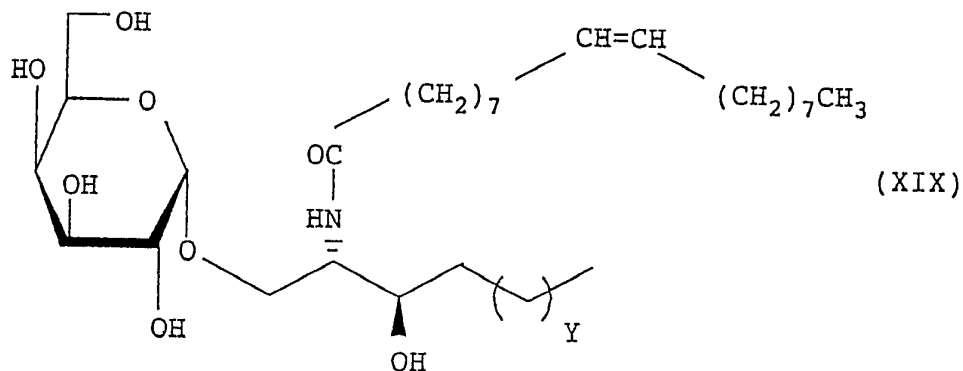
(5) Os compostos representados pela fórmula (XVIII) que se segue



Composto 34:

(2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxi-pentacosanoilamino]-16-metil-3,4-octadecanediol.

(6) O composto representado pela fórmula (XIX) que se segue



Composto 29:

(2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-oleoilamino-3-octadecanol.

Processo para preparar compostos do presente invento

(i) Processo para se obter compostos a partir de uma esponja marinha

De entre os compostos representados pela fórmula (I), os glicosfingolípido tais como os compostos 22, 32, 33 e 34 podem ser obtidos por extracção a partir de algumas esponjas com solvente orgânico.

Fundamentalmente o processo para se obter os compostos a partir de esponjas marinhas compreende A: um passo para recolha das esponjas, B: um passo de extracção para fazer contactar as

esponjas com pelo menos um solvente orgânico apropriado a fim de se obter um extracto crú contendo o composto do presente invento, e C: um passo para isolar o composto do presente invento a partir do extracto crú obtido no passo B.

(Passo A) .

Este passo é o da recolha de esponjas marinhas.

Um exemplo preferido de uma espécie de esponjas marinhas é Agelas mauritianus, que podem ser recolhidas no mar de Kumeshima na Prefeitura de Okinawa no Japão.

(Passo B)

Este passo é o da extracção do composto do presente invento sob a forma de um extracto crú a partir da esponja com pelo menos um solvente orgânico apropriado ou água.

Um solvente orgânico é preferível como solvente de extracção. É suficiente que um solvente orgânico apropriado para a extracção seja um solvente que possa extrair o composto do presente invento a partir da esponja. Exemplos preferidos de solventes são ésteres tais como acetato de etilo e acetato de butilo. etc.; alcoois tais como metanol, etanol e álcool isopropílico, etc.; hidrocarbonetos alifáticos tais como heptano, hexano, e isooctano, etc.; cetonas tais como acetona e metil etil cetona, etc.; compostos aromáticos tais como benzeno e tolueno, etc.; éteres tais como éter dietílico e éter t-butil metílico, etc.; e compostos hidrocarbonetos alifáticos inferiores substituídos tais como cloreto de metileno, clorofórmio e 1,2-dicloroetano, etc. No presente invento, estes solventes podem ser

utilizados respectivamente isoladamente ou em combinação de dois ou mais destes solventes.

De entre os solventes orgânicos atrás mencionados, exemplos mais preferíveis são etanol, acetona, acetato de etilo, etc., e exemplos preferidos de combinação de uma série de solventes são metanol e clorofórmio, metanol e cloreto de metileno, acetona e tolueno, etc.

Como o método para extracção, podem ser aplicados métodos bem conhecidos em relação à extracção de substâncias fisiologicamente activas, particularmente um glicosfingolípido, a partir de um material vivo tal como um animal ou uma planta ou um microorganismo, por exemplo, os métodos descritos em Liebigs Annalen der Chimie, 51, (1990); Tetrahedron, 45 (12), 3897, (1989); ou Zeitschrift fuer Naturforschung Teil B, 42 (11), 1476, (1987). Estes métodos de extracção podem ser utilizados respectivamente isolados ou em combinação de dois ou mais.

Especificamente, por exemplo, uma esponja marinha é aplicada tal como se apresenta ou após os tratamentos preliminares tais como homogeneização e liofilização, e a operação de extracção é realizada de preferência com agitação a uma temperatura variando entre 0-80°C, de preferência mais ou menos à temperatura ambiente para um período de extracção de 1-72 horas, de preferência 12-36 horas. Se necessário, a operação de extracção atrás mencionada pode ser repetida nos tempos desejados.

(Passo C)

Este passo é o de isolamento do composto do presente invento a partir do extracto crú que é obtido no passo B e contém o composto do presente invento.

Como método de isolamento podem ser utilizados métodos bem conhecidos em relação ao fraccionamento e isolamento de substancias fisiologicamente activas, particularmente glicosfin-
golípidos, a partir de uma série de materiais vivos tal como foi
atrás descrito. As descrições gerais referentes a esse método são
indicadas por exemplo em Liebigs Annalen der Chimie, 51, (1950).

Mais especificamente, como o método de fraccionamento, os exemplos incluem um método de fraccionamento que utiliza a diferença de solubilidades (por exemplo, pela combinação de água e metanol), método de distribuição (envolvendo o método de distribuição contracorrente; por exemplo, pela combinação de acetato de etilo e água) com utilização da diferença das taxas de distribuição, etc. O extracto crú atrás mencionado pode ser tratado por estes métodos de fraccionamento a fim de recuperar a fracção objectiva, e assim os quatro compostos atrás mencionados do presente invento podem ser obtidos sob a forma de produtos crús.

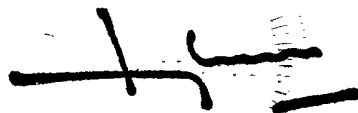
A fim de purificar ainda mais os produtos crús resul-
tantes dos compostos do presente invento, a combinação dos métodos de fraccionamento com os métodos de isolamentos atrás mencionados tal como é descrito mais abaixo pode ser realizada nos tempos desejados. Se necessário, o produto purificado dos compostos do presente invento podem também ser obtidos submetendo o extracto crú obtido no passo B a uma operação apropriada de um método de isolamento nos tempos necessários.

Os exemplos desses métodos de isolamento são os métodos para eluição do produto objectivo por cromatografia tal como cromatografia de adsorção, cromatografia de distribuição, cromatografia de placa delgada, cromatografia líquida de elevada performance ou filtração por gel, etc. Um exemplo concreto de

cromatografia é a cromatografia de coluna em que é utilizada uma fase estacionária tal com gel de sílica, ODS, TOYOPEARL HW-40 (TOSO, Japan) ou Sephadex LH-20 (Pharmacia, Fine Chemicals), e como uma fase móvel um solvente orgânico tal como foi atrás descrito no parágrafo do passo B ou água é utilizado isoladamente ou em combinação de dois ou mais desses solventes. Como exemplos concretos preferíveis de eluente, são mencionados metanol, clorofórmio, etc., como o eluente isolado, e metanol e clorofórmio, metanol e água, etc., como a mistura.

(ii) Processo por síntese química.

Embora os compostos de acordo com o presente invento, isto é, os glicosfingolípídeos representados pela fórmula (A) (fórmulas (I) e (XXI)) possam ser derivados de uma série de modificações químicas da esfingosina, eles podem também ser preparados por síntese total por via sintética química que é constituída por uma série de reacções químicas gerais requeridas para a síntese de glicosfingolípídeos. A via da síntese total não é a única, e o glicosfingolípídeo pode ser preparado por meio de uma via alternativa a partir de um material de partida diferente. Pode também ser sintetizado, por exemplo, aplicando o método descrito em Agricultural and Biological Chemistry, 54 (3), 663, 1990 que constitui um exemplo da via sintética química. Pode também ser sintetizado, por exemplo, aplicando o método descrito em Liebigs Annalen der Chimie, 663, 1988 que é um exemplo da utilização de uma série de açúcares como materias de partida. Embora um grupo protector seja removido depois de um açúcar ser ligado a uma ceramida nestes métodos sintéticos, é também possível utilizar o método para sintetizar um cerebrosido em que um açúcar é primeiro ligado a uma base de cadeia longa sendo então introduzido um grupo amino para formar uma amida, tal como é descrito em Liebigs Annalen der Chimie, 663, 1988.



(Via sintética A)

Como um exemplo da síntese tal como foi atrás descrita, os compostos representados pelas fórmulas (III), (V) e (XIX) podem ser sintetizados também por meio dos passos que se seguem (cf. Figs. 1a e 1b).

Na Fig. 1, são usadas as abreviaturas que se seguem:

Bn: benzilo

R₄: um grupo hidroxilo ou um grupo formiloxi,

Ms: metanossulfonilo,

R₅: um átomo de hidrogénio ou um grupo aciloxi,

Tr: trifenilmetilo, e

Bz: benzoilo.

Um aldeído como um material crú tem um ou dois centros assimétricos. Um amino ácido ou um açúcar podem também ser utilizados como fontes de assimetria. Enquanto um grupo benzilo é utilizado como o grupo protector de um grupo hidroxilo neste exemplo, quaisquer grupos tais como um grupo isopropilideno podem também ser utilizados.

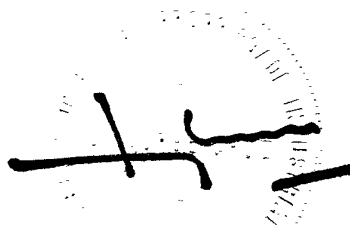
Neste esquema de via, são particularmente conhecidos muitos métodos de reacção para a amidação. Um cloreto ácido ou um anidrido ácido podem também ser utilizados em vez de um ácido carboxílico.

A reacção com um ácido carboxílico é uma reacção de condensação na presença de um agente de condensação apropriado. Os agentes de condensação apropriados aqui utilizados são diclohexilcarbodiimida (DCC), 2-etoxi-1-etoxycarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), clorocarbonatos, sais de onium, etc. A fim de fazer progredir a reacção rapidamente, é adicionada uma base orgânica tal como trietilamina, piridina, N-metilmorfolino, dimetilanilina, 4-dimetilaminopiridina, N-metilpiperidina ou N-metilpirrolidina. Qualquer solvente inerte que não participe na reacção pode ser usado como o solvente.

A reacção com um cloreto ácido realiza-se satisfatoriamente em geral na presença de um solvente. Embora a reacção seja geralmente conduzida com a utilização de um solvente apropriado, a reacção que se realiza lentamente pode ser feita progredir rapidamente na ausencia do solvente. Quaiquer solventes inertes que não participem na reacção podem ser usados como o solvente. Se a reacção se realizar lentamente, ela pode ser feita progredir rapidamente pela adição de um solvente orgânico tal como trietilamina, piridina, N-metilmorfolino, dimetilanilina ou 4-dimetilaminopiridina.

A reacção com um anidrido ácido é conduzida de preferência na presença de uma base apropriada. Como a base aqui utilizada, trietilamina, piridina, etc., é usualmente usada concorrentemente como o solvente.

Muitos métodos de reacção para glicosilação são também conhecidos tal como é descrito nas referências que se seguem: (1) YUKI GOSEI KAGAKU, 38 (5), 473, 1980; (2) YUKI GOSEI KAGAKU, 41 (8), 701, 1983; (3) Pure and Applied Chemistry, 61 (7), 1257, 1989; (4) Pharmacia, 27, (1), 50, 1991.



Pode ser usada qualquer uma das reacções atrás descritas, mas é preferido um método para obter preferencialmente um α -galactosido tal como o descrito em Chemistry Letters, 431-432, 1981. Se o α -isómero não for obtido isoladamente, a sua separação do β -isómero é realizada. Quando essa operação é difícil, o α -isómero e o β -isómero podem ser separados introduzindo o grupo hidroxilo num derivado acilo (por exemplo um derivado acetilo).

(Via sintética B)

É também possível apresentar o esquema que se segue como um processo mais curto começando a partir do mesmo material crú tal como na via sintética A. Os compostos representados pelas fórmulas (III), (V) e (XIX) podem ser sintetizados também por este método (ver Fig. 2). Na Fig. 2, são usadas as mesmas abreviaturas que foram atrás descritas. Esta via é caracterizada pelo facto dos passos serem sucessivamente reduzidos realizando simultaneamente a redução do grupo azida, a remoção do grupo benzilo e a redução da dupla ligação. Os quatro isómeros do 2-amino-1,3-alcanediol que são intermediários obtidos pela redução podem ser obtidos isoladamente, respectivamente, seleccionando as fontes assimétricas do aldeído como o material de partida dependendo das finalidades. Os isómeros são submetidos individualmente a uma amidação subsequente. Uma variedade dos métodos tal como é descrito na via A pode ser utilizada neste passo. Subsequentemente, a glicosilação e desprotecção podem ser conduzidas de um modo semelhante ao da via A para se obter o produto objectivo.

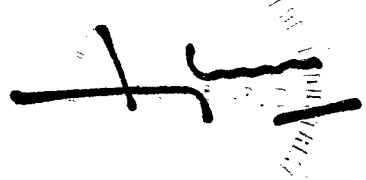
(Via sintética C)

Como um exemplo da síntese introduzida por uma série de modificações químicas da esfingosina, os compostos representados

pelas fórmulas (IV), (VI), (XVI) e (XX) em que a porção básica de cadeia longa tem 18 átomos de carbono podem também ser sintetizados por meio do processo que se segue (ver Fig. 3). Na Fig. 3, são usadas as mesmas abreviaturas que foram atrás descritas. Embora a esfingosina possa ser obtida pela extracção a partir de materiais naturais, ela encontra-se comercialmente disponível a partir de Sigma Chemical Company ou Funakoshi Corporation, Japan. Pode também ser sintetizada por uma série de métodos sintéticos tal como são descritos em Pharmacia, 27, 1164, 1991 ou Journal of the Chemical Society Perkin Transaction 1, 2279, 1991. Os isómeros tendo configurações estéricas diferentes das dos materiais naturais podem ser também sintetizados por aplicação do método descrito em Helvetica Chimica Acta, 40, 1145, 1957 ou Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 820, 1991. Na última referência, são mencionados muitos exemplos de síntese. Nesta via, a dupla ligação pode ser abandonada também após a glicosilação. Isto é, se se utilizar redução catalítica, obtem-se um composto não tendo dupla ligação, e se se fizer reagir sódio metálico em amónia líquida, produzir-se-á um composto retendo uma dupla ligação. Assim, é possível preparar os produtos dependendo da finalidade.

Além disso, os compostos representados pelas fórmulas (VII), (IX), (XI), (XIII) e (XVII) de entre os compostos representados pela fórmula (A) em que a base de cadeia longa tem um grupo hidroxilo em C-4 podem também ser sintetizados por meio dos processos que se seguem (ver Figs. 4a-4c). Na Fig. 4, são usadas as mesmas abreviaturas que foram atrás descritas.

O aldeído de partida pode ser obtido isoladamente como qualquer um dos isómeros seleccionando apropriadamente a fonte assimétrica de um material crú. Os isómeros são submetidos separadamente à subsequente reacção de Wittig. A porção terminal



dos sais de Wittig pode ser facilmente formada no tipo iso, no tipo anteiso ou no tipo cadeia linear. Geralmente a reacção de Wittig com esse ileto instável dá origem a um composto tendo uma dupla ligação cis como produto principal, a qual é contudo contaminada pelo isómero trans. As duplas ligações na mistura são contudo reduzidas a uma ligação simples durante o passo de redução catalítica, e assim a mistura não irá causar qualquer problema por si própria. Por subsequente mesilação e inversão da azida, o produto é reduzido dando origem ao derivado amino, o qual é amidado no passo subsequente para dar origem a uma ceramida. A ceramida intermediária tendo grupos protectores é também obtida por protecção de uma Cerebrina E comercialmente disponível (Alfred Bader Chemicals or K&K Laboratories Inc.) como o material em bruto com qualquer grupo protector apropriado. Além disso, a fim de discriminar o grupo hidroxilo ao qual o açúcar se encontra ligado, pode ser conduzida protecção e desprotecção selectiva seguindo-se glicosilação e desprotecção a fim de se obter o produto objectivo (ver Figs. 4b-4c).

A utilização dos compostos do presente invento

Os compostos do presente invento representados pela fórmula (A) (fórmulas (I) e (XXI)) apresentam as actividades fisiológicas que se seguem, ou seja, uma actividade antitumoral e uma actividade imuno-estimuladora e podem ser utilizados como um agente antitumoral e como um agente imuno-estimulador.

(1) Actividade antitumoral

Os compostos do presente invento apresentam actividades antitumorais contra as células do melanoma do ratinho B16 inoculadas s.c. no ratinho tal como é indicado no Exemplo Experimental 2 mais abaixo.

(2) Actividade imuno-estimuladora

Os compostos do presente invento apresentam o efeito estimulador sobre a reacção de cultura de linfocitos mista (MLR) no teste de MLR do ratinho tal como é descrito no Exemplo Experimental 3 mais abaixo.

(3) Agente antitumoral e agente imuno-estimulador

Tal como é atrás descrito, o composto do presente invento apresenta a actividade antitumoral e a actividade anti-estimuladora e pode ser utilizado como um agente antitumoral e como um imunoestimulador.

Embora os compostos do presente invento possam ser utilizados isoladamente, estes compostos podem ser utilizados também em combinação com a quimioterapia e com a radioterapia. A sua utilização foi revista em Pharmaceutical Society of Japan, Pharmacia Review, No. 23, Chemistry for Controlling Cancer, Second Series, 105-113, 1987; Medicalview Co., Ltd., Illustrative Clinic, "Cancer" series No. 19, GAN TO MENEKI, 159-169, 1987; IGAKU NO AYUMI, 150 (14), 1018-1021, 1989.

Como os compostos do presente invento apresentam a actividade imuno-estimuladora que foi atrás descrita, eles são também utilizados como imuno-estimuladores contra perturbações que não o cancro tais como várias doenças infecciosas, síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), etc. Estas utilizações foram descritas na generalidade em Medicalview Co., Ltd., Illustrative Clinic, "Cancer" series No. 19, GAN TO MENEKI, 45-50, 1987 e RINSHO KAGAKU, 23 (10), 1299-1305, 1987.

Os compostos do presente invento como um agente antitumoral e o imunoestimulador podem ser administrados por qualquer via de administração apropriada apresentando-se a droga sob uma forma determinada pela via de administração adoptada. Quanto à droga, ela toma geralmente uma forma que é diluída e moldada com um aditivo farmacêuticamente aceitável (veículo ou diluente). Quando os compostos do presente invento são usados como agente antitumoral ou imuno-estimulador, eles podem ser administrados oralmente ou parentéricamente a um ser humano ou a um mamífero. Por exemplo, o composto do presente invento pode ser administrado por dissolução, suspensão ou emulsificação num solvente apropriado para injeção (por exemplo água destilada para injeção) e em seguida pela sua injeção por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea. Se necessário, podem ser adicionados polissorbatos ou polietileno glicóis como agentes de solubilização. O composto do presente invento pode ser administrado oralmente pela adição de um aditivo apropriado (por exemplo quaisquer compostos que sejam usualmente usados para este fim tais como amido, lactose, celulose cristalina, hidroxipropilcelulose (HPC), carboximetilcelulose de cálcio (CMC-Ca), estearato de magnésio, etc.) e formando a mistura em pó, comprimido, grânulo, cápsula, trocisco, xarope seco, etc.

A dose do composto do presente invento é determinada para assegurar que a dose administrada continuamente ou intermitentemente não vai exceder uma certa quantidade tomando em consideração os resultados nos animais do teste e as condições individuais do paciente. A dose concreta varia naturalmente dependendo do processo de administração, das condições de um paciente ou de um animal tais como idade, peso corporal, sexo, sensibilidade, alimentação, período de dosagem, drogas utilizadas em combinação, gravidade do paciente ou da doença, e a dose apropriada e os tempos de administração em certas circunstâncias

devem ser determinados pelo teste para determinação da dose apropriada por um especialista médico à base dos índices atrás descritos. Neste contexto, a dose requerida pelo animal para desenvolver a actividade do composto do presente invento varia geralmente entre cerca de 0,0001 mg - 100 mg por 1 kg do peso corporal do hospedeiro.

Exemplos Experimentais

O presente invento é explicado concretamente no que se refere aos exemplos Experimentais, mas não deve ser interpretado de modo a que o invento seja limitado por esses Exemplos Experimentais.

Exemplo Experimental 1-A: Preparação a partir de um material natural

Preparação dos compostos 22, 32, 33 e 34:

A esponja Agelas mauritianus recolhida a partir do mar de Kumeshima na Perfeitura de Okinawa do Japão foi submetida a homogeneização e liofilização para dar origem a um produto (1.077,6 g). Este foi extraído com metanol-clorofórmio (1:1) como o primeiro solvente a dar um extracto, o qual foi concentrado sob pressão reduzida para dar origem a um resíduo (178,53 g). O resíduo foi distribuído entre acetato de etilo como o primeiro solvente de distribuição e água. A camada superior de acetato de etilo foi seca sobre sulfato de sódio anidro, e a camada aquosa inferior foi extraída com 1-butanol. As fracções solúveis de acetato de etilo e as fracções solúveis de 1-butanol contendo os compostos 32, 33, 22 e 34 foram combinadas entre si e concentradas sob pressão reduzida para dar origem a um resíduo (125,22 g), o qual foi lavado com metanol aquoso a 30% e extraído com metanol. O extracto foi concentrado sob pressão reduzida para dar origem a um produto sólido castanho com o rendimento de 37,50 g. O produto sólido foi aplicado a uma coluna de gel de sílica para cromatografia (Wako Gel C-200), e separado por eluição com clorofórmio inicialmente e em seguida com clorofórmio-metanol com aumento gradual da taxa de metanol. Eluente com clorofórmio contendo 5%-8% de metanol proporcionou uma fracção activa (20,05

g), a qual foi posteriormente extraída com metanol e concentrada sob pressão reduzida para dar origem a um produto sólido castanho. O produto sólido foi aplicado a uma coluna ODS (YMC-ODS-A) e lavado com metanol aquoso a 30% e em seguida eluído com metanol para dar origem a uma fracção activa (1,2127 g), que foi aplicada para cromatografia líquida de elevada performance de fase reversa (Rp-HPLC) sobre YMC-D-ODS-5 (produzido por K.K. YMC) detectada com um detector RI, fazendo-se a eluição com metanol a 100% com uma taxa de fluxo de 11 ml/min para proporcionar os compostos do presente invento 32 (24,0 mg), 33 (29,5 mg), 22 (20,9 mg) e 34 (9,8 mg) com os tempos de retenção de 39, 41, 46 e 47 minutos, respectivamente.

Os compostos 32, 33, 22 e 34 apresentam os dados espectrais que se seguem:

Composto 32

$[\alpha]_D^{28} = +61,6^\circ$ (1-PrOH, $c = 1,0$)

EM: FABMS 816 negativo.

IV: (cm^{-1} , KBr)

3400, 2950, 2870, 1645. 1535. 1475, 1080.

p.f.: 193,5 - 195,0°C

RMN:

^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,49, (1H, d, J=9,2 Hz), 7,53 (1H, bs), 7,04 (1H, bs), 6,71 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,68 (1H, bs), 6,52 (1H, bs), 6,32 (1H, bs), 6,09 (1H, d, J=6,1 Hz), 5,58 (1H, d, J=3,7 Hz), 5,26 (1H, m), 4,62 (2H, m), 4,57 (1H, m), 4,52 (1H, bs), 4,48 (2H, m), 4,37 (1H, m), 4,34 (2H, m), 4,32 (1H, m), 4,26 (1H, m), 2,28 (1H, m), 2,18 (1H, m), 1,98 (1H, m), 1,87 (2H, m), 1,73 (1H, m), 1,66 (2H, m), 1,10-1,46 (56H, m), 0,85 (6H, t, J = 7,3 Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

175,0 (s), 101,2 (d), 76,5 (d), 73,0 (d), 72,4 (d), 72,3 (d), 71,6 (d), 70,9 (d), 70,1 (d), 68,1 (t), 62,6 (t), 50,4 (d), 35,5 (t), 34,4 (t), 32,1 (t), 30,3 (t), 30,1 (t), 30,0 (t), 29,9 (t), 29,5 (t), 26,4 (t), 25,8 (t), 22,9 (t), 14,2 (q).

Composto 33

$[\alpha]_D^{28} = +65,4^\circ$ (1-PrOH, $c = 1,0$)

EM: FABMS 830 negativo.

IV: $(\text{cm}^{-1}, \text{KBr})$

3400, 2950, 2870, 1645, 1535, 1475, 1080.

p.f.: 203,0 - 205,0°C

RMN:

^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,49 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,53 (1H, bs), 7,04 (1H, bs), 6,71 (1H, d, J=6,7 Hz), 6,68 (1H, bs), 6,52 (1H, bs), 6,32 (1H, bs), 6,09 (1H, d, J = 6,1 Hz), 5,58 (1H, d, J=3,7 Hz), 5,26 (1H, m), 4,62 (2H, m), 4,57 (1H, m), 4,51 (1H, bs), 4,48 (2H, m), 4,36 (1H, m), 4,33 (3H, m), 4,25 (1H, m), 2,29 (1H, m), 2,18 (1H, m), 1,99 (1H, m), 1,88 (2H, m), 1,73 (1H, m), 1,66 (2H, m), 1,46 (2H, m), 1,10-1,42 (53H, m), 0,84 (9H, m).



^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

175,0 (s), 101,2 (d), 76,5 (d), 73,1 (d), 72,4 (d), 72,4 (d),
71,6 (d), 70,9 (d), 70,2 (d), 68,2 (t), 62,6 (t), 50,6 (d), 39,2
(t), 35,5 (t), 34,4 (t), 32,1 (t), 30,3 (t), 30,1 (t), 30,0 (t),
29,8 (t), 20,7 (t), 29,5 (t), 28,2 (d), 27,8 (t), 27,4 (t), 26,4
(t), 25,8 (t), 23,0 (t), 22,8 (q), 14,2 (q).

Composto 22

$[\alpha]_D^{28} = +69,2^\circ$ (1-PrOH, $c = 1,0$)

EM: FABMS 830 negativo.

IV: (cm^{-1} , KBr)

3400, 2950, 2870, 1645, 1535, 1475, 1080.

p.f.: 201,0 - 203,5°C

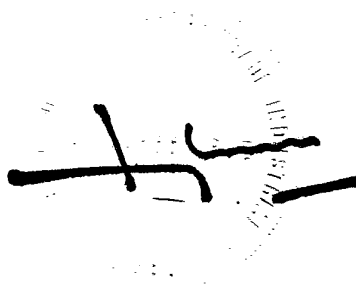
RMN:

^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,48 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 7,53 (1H, bs), 7,03 (1H, bs), 6,71 (1H,
d, $J=6,7$ Hz), 6,67 (1H, bs), 6,53 (1H, bs), 6,32 (1H, bs), 6,09
(1H, bs), 5,59 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 5,27 (1H, m), 4,63 (2H, m),
4,58 (1H, m), 4,52 (1H, bs), 4,47 (2H, m), 4,38 (1H, m), 4,32
(3H, m), 4,26 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,18 (1H, m), 1,98 (1H, m),
1,88 (2H, m), 1,73 (1H, m), 1,65 (2H, m), 1,10-1,46 (58H, m),
0,85 (6H, t, $J=7,3$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)



δ (PPM)

175,0 (s), 101,2 (d), 76,5 (d), 73,0 (d), 72,4 (d), 72,3 (d), 71,6 (d), 70,9 (d), 70,2 (d), 68,3 (t), 62,6 (t), 50,4 (d), 35,5 (t), 34,4 (t), 32,1 (t), 30,3 (t), 30,1 (t), 29,9 (t), 29,6 (t), 29,5 (t), 26,4 (t), 25,9 (t), 22,9 (t), 14,2 (q).

Composto 34

$[\alpha]_D^{28} = 59,4^\circ$ (1-PrOH, $c = 1,0$)

EM: FABMS 872.

IV: $(\text{cm}^{-1}, \text{KBr})$

3400, 2950, 2870, 1645, 1535, 1475, 1080.

p.f.: 215,5 - 218,0°C.

RMN:

^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,50 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 7,53 (1H, bs), 7,02 (1H, bs), 6,71 (1H, d, $J=6,7$ Hz), 6,66 (1H, bs), 6,52 (1H, bs), 6,31 (1H, bs), 6,09 (1H, d, $J=3,9$ Hz), 5,59 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 5,27 (1H, m), 4,62 (2H, m), 4,58 (1H, m), 4,52 (1H, bs), 4,47 (2H, m), 4,38 (1H, m), 4,33 (3H, m), 4,26 (1H, m), 2,28 (1H, m), 2,18 (1H, m), 1,99 (1H, m), 1,87 (2H, m), 1,73 (1H, m), 1,66 (2H, m), 1,10-1,42 (61H, m), 0,85 (9H, m).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

175,0 (s), 101,2 (d), 76,5 (d), 73,0 (d), 72,4 (d), 72,3 (d), 71,6 (d), 70,9 (d), 70,1 (d), 68,2 (t), 62,6 (t), 50,5 (d), 36,8 (t), 35,5 (t), 34,5 (d), 34,4 (t), 32,0 (t), 30,3 (t), 30,1 (t), 30,0 (t), 29,8 (t), 29,7 (t), 29,5 (t), 27,3 (t), 26,4 (t), 25,8 (t), 22,9 (t), 19,3 (q), 14,2 (q), 11,5 (q).

Exemplo Experimental 1-B: Preparação pelos métodos sintéticos

Os métodos para a síntese de compostos do presente invento e as suas propriedades físico-químicas são indicados mais abaixo (ver esquemas de via de reacção 1-10).

(1) Via sintética A

Embora este esquema seja apresentado especificamente em relação ao composto 9 atrás mencionado, os compostos 1-8 e 10-14 de acordo com o presente invento podem ser também sintetizados aplicando este método (ver Figs. 5a e 5b).

No esquema atrás referido, são utilizadas as abreviaturas que se seguem.

DMAP: 4-dimetilaminopiridina,

TsOH: ácido p-toluenessulfónico,

MS-4A: Crivos Moleculares-4A (agente de desidratação).

As outras abreviaturas têm os mesmos significados que foram referidos nos esquemas de vias atrás referidos.

Além disso, o composto 29 deixando uma dupla ligação nele não reagida pode ser sintetizado por condensação com um ácido gordo tendo uma dupla ligação e por desprotecção no passo final com amónia líquida e sódio metálico.

[Síntese do composto 9 (Figs. 5a e 5b)]

O composto A1 pode ser sintetizado de acordo com o método descrito na Síntese, 961-963, 1984.

(i) Síntese do composto A2

A uma solução do composto A1 (2,89 g) em 2-metil-2-propanol (25 ml) foi adicionada uma solução aquosa a 5% de ácido sulfúrico (25 ml), e a mistura foi agitada a 45°C durante 15 horas. Depois de ter sido neutralizada com carbonato de sódio e hidrogénio em pó sob arrefecimento com gelo, a mistura da reacção foi concentrada. O resíduo, ao qual se adicionou água (30 ml), foi extraído com acetato de etilo (três vezes), e a camada orgânica foi concentrada. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 100 g) usando hexano-acetona (2:1) como eluente proporcionou um diol numa quantidade de 2,28 g (rendimento: 88,5%).

EM: FDMS 330.

A mistura do diol (2,25 g) com etanol (50 ml), água (12 ml) e metaperiodato de sódio (2,33 g) foi agitada à temperatura ambiente durante 10 horas. Os precipitados foram removidos por filtração, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi diluído com clorofórmio e lavado com solução salina. A camada orgânica foi concentrada para dar origem a um aldeído (composto A2) numa quantidade de 1,31 g. O aldeído foi usado directamente para a reacção seguinte sem purificação.

(ii) Síntese do composto A3

A brometo de decanetrifenilfosfónio (8,0 g) foi adicionado tetrahidrofurano (20 ml) sob a atmosfera de argão. Após adição de uma solução 2,8 N de n-butilítio em hexano (6,2 ml) à mistura a -10°C, a agitação foi continuada durante 30 minutos. Após a adição do aldeído (composto A2, 1,31 g) dissolvido em tetrahidrofurano (5 ml), a mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 15 horas e concentrada. A

mistura da reacção foi diluída com solução salina, e extraída duas vezes com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina e concentrada. A purificação do resíduo numa coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 100 g) por eluição com hexano-acetato de etilo (5:1) deu origem ao álcool (composto A3) numa quantidade de 1,47 g (rendimento 51,0%).

Dados do composto A3

EM: FDMS 426.

RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27°C).

δ (ppm)

7,25-7,35 (10H, m), 5,69-5,79 [1H, (5,75, dt, $J=7,3, 11,0$ Hz), (5,72, dt, $J=6,7, 15,2$ Hz)], 5,31-5,38 [1H, (5,36, bt, $J=8,5$ Hz), (5,33, bt, $J=9,8$ Hz)], 4,34-4,62 [2H, (4,61 & 4,35, ABq, $J=11,6$ Hz), (4,56 & 4,50, ABq, $J=12,2$ Hz), (4,55 & 4,52, ABq, $J=11,6$ Hz)], 4,28 (0,7H, dd, $J=6,7, 9,7$ Hz), 3,85 (0,3H, bt, $J=7,9$ Hz), 3,74-3,78 (1H, m), 3,56-3,60 [1H (3,59, dd, $J=3,1, 9,8$ Hz), (3,58, sobreposto)], 3,47 (1H, dd, $J=5,5, 9,8$ Hz), 1,96-2,11 (1H, m), 1,25-1,57 (14H, m), 0,88 (3H, t, $J=6,7$ Hz).

(iii) Síntese do composto A4

O álcool (composto A3, 0,83 g) foi dissolvido em tetrahidrofurano (10 ml). Adicionou-se paládio sobre carvão a 10% (1,0 g), e o recipiente da reacção foi expurgado com hidrogénio. Depois da mistura ser agitada à temperatura ambiente durante 12 horas, ela foi filtrada através de celite e o filtrado foi concentrado. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 30 g) fazendo-se a eluição com hexano-acetato de etilo (5:1) proporcionou um produto de redução (composto A4) numa quantidade de 0,81 g (rendimento, 97,1%).

Dados sobre o composto A4

EM: FDMS 428.

RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27°C)

δ (ppm)

7,25-7,46 (10H, m), 4,50 & 4,62 (2H, ABq, $J=11,0$ Hz), 4,54 (2H, s), 3,79-3,83 (1H, m), 3,48-3,56 (3H, m), 2,42 (1H, d, $J=6,1$ Hz), 1,26-2,04 (20H, m), 0,88 (3H, t, $J=7,3$ Hz).

(iv) Síntese do composto A5

Após adição de cloreto de metanossulfonilo (0,29 ml) ao produto de reacção (composto A4, 0,80 g) em piridina (15 ml), a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura da reacção foi concentrada e destilada azeotrópicamente com tolueno. O resíduo dissolvido em éter dietílico foi lavado com solução salina e concentrado. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 30 g) fazendo-se a eluição com hexano-acetona (6:1) proporcionou um produto mesilado (composto A5) numa quantidade de 0,87 g (rendimento, 91,9%).

Dados do composto A5

EM: FDMS 504.

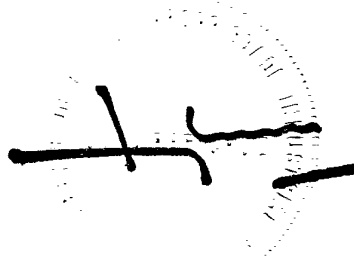
RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27°C)

δ (ppm)

7,27-7,38 (10H, m), 4,81-4,84 (1H, m), 4,59 (2H, s), 4,55 & 4,50 (2H, ABq, $J=11,6$ Hz), 3,75 (1H, dd, $J=3,1, 11,0$ Hz), 3,71 (1H, dd, $J=6,7, 11,0$ Hz), 3,67 (1H, dt, $J=4,3, 8,5$ Hz), 2,99 (3H, s), 1,24-1,64 (20H, m), 0,88 (3H, t, $J=7,3$ Hz).

(v) Síntese do composto A6

Ao produto mesilado (composto A5, 0,86 g) foram adicionados dimetilformamida (10 ml) e azida de sódio (885 mg), e a mistura foi agitada a 120°C durante 15 horas. A mistura da



reacção foi diluída com solução salina, extraída com acetato de etilo (três vezes), sendo então concentrada. A purificação sobre coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 30 g) fazendo-se a eluição com hexano-acetato de etilo (40:1) proporcionou uma azida (composto A6) numa quantidade de 0,73 g (rendimento 94,3%).

Dados do composto A6

EM: FDMS 453.

RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27°C)

δ (ppm)

7,27-7,44 (10 H, m), 4,54 & 4,58 (2H, ABq, $J=12,2$ Hz), 4,52 & 4,57 (2H, ABq, $J=11,0$ Hz), 3,68-3,70 (2H, m), 3,63 (1H, dd, $J=8,5, 11,0$ Hz), 3,53 (1H, dt, $J=4,3, 8,6$ Hz), 1,25-1,64 (20H, m), 0,88 (3H, t, $J=6,7$ Hz).

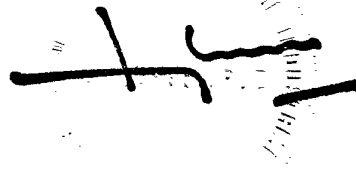
(vi) Síntese do composto A7

À azida (composto A6, 0,72 g) foram adicionados tetra-hidrofurano (7 ml) e paládio sobre carvão a 10% (70 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente depois do recipiente da reacção ser expurgado com hidrogénio. A mistura da reacção foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 15 g), fazendo-se a eluição com hexano-acetona (6:1) proporcionou uma amina (composto A7) numa quantidade de 0,62 g (rendimento, 91,5%).

Dados do composto A7

EM: FDMS 427.

RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27°C)



δ (ppm)

7,27-7,36 (10H, m), 4,51 & 4,54 (2H, ABq, $J=11,6$ Hz), 4,52 (2H, s), 3,58 (1H, dd, $J=3,7, 9,2$ Hz), 3,41-3,45 (2H, m), 3,20 (1H, dt, $J=4,3, 7,3$ Hz), 1,26-1,63 (20H, m), 0,88 (3H, t, $J=6,7$ Hz).

(vii) Síntese do composto A8

À amina (composto A7, 0,61 g) foram adicionados cloreto de metileno (20 ml), iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio (483 mg) e n-tributilamina (0,45 ml). Ácido tetracosânico (597 mg) foi ainda adicionado, e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 2 horas. A mistura da reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente, lavada sequencialmente com solução aquosa a 5% de tiosulfato de sódio, solução aquosa a 5% de carbonato de sódio e hidrogénio e solução salina, sendo então concentrada. A purificação numa coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 20 g) fazendo-se a eluição com hexano-acetona (20:1) proporcionou uma amida (composto A8) numa quantidade de 0,56 g (rendimento, 51,2%).

Dados do composto A8

EM: FDMS 777.

RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27°C)

δ (ppm)

7,28-7,35 (10H, m), 5,66 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 4,45 & 4,58 (2H, ABq, $J=11,6$ Hz), 4,48 (2H, s), 4,25-4,30 (1H, m), 3,73 (1H, dd, $J=4,9, 9,8$ Hz), 3,57 (1H, dt, $J=5,5, 6,7$ Hz), 3,52 (1H, dd, $J=4,3, 9,8$ Hz), 2,08 (2H, dt, $J=3,1, 10,4$ Hz), 1,26-1,58 (64H, m), 0,88 (6H, t, $J=6,7$ Hz).

(viii) Síntese do composto A9

À amida (composto A8, 0,55 g) foram adicionados

tetrahidrofurano (15 ml) e negro de paládio (55 mg). O recipiente da reacção foi expurgado com hidrogénio, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura da reacção foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 20 g) fazendo-se a eluição com clorofórmio-metanol (20:1) proporcionou um diol (composto A9) numa quantidade de 302 mg (rendimento, 71,6%).

Dados do composto A9

EM: FDMS 597.

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,34 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 4,62-4,67 (1H, m), 4,46 (1H, dd, $J=4,9$, 11,0 Hz), 4,30 (1H, dd, $J=5,8$, 11,6 Hz), 4,25-4,32 (1H, m), 2,48 (2H, dt, $J=2,4$, 7,3 Hz), 1,23-1,97 (62H, m), 0,88 (6H, t, $J=6,7$ Hz).

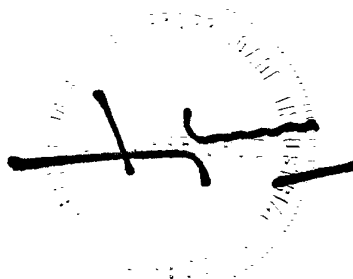
(ix) Síntese do composto A10

Ao diol (composto A9, 70 mg) foram adicionados piridina (5 ml), cloreto de trifenilmetilo (261 mg) e 4-dimetilaminopiridina (5 mg), e a mistura foi agitada a 60°C durante 2 horas. A mistura da reacção foi diluída com clorofórmio, lavada com solução salina e concentrada. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 10 g) fazendo-se a eluição com clorofórmio-acetona (100:1) proporcionou um derivado tritilado (composto A10) numa quantidade de 90,2 mg (rendimento, 91,6%).

Dados do composto A10

EM: FDMS 837.

RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27°C)

 δ (ppm)

7,25-7,47 (15H, m), 6,28 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 3,93-3,96 (1H, m), 3,58-3,61 (1H, m), 3,52 (1H, dd, $J=3,1, 9,8$ Hz), 3,26 (1H, dd, $J=3,7, 9,8$ Hz), 2,95 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 2,24 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 1,25-1,70 (62H, m), 0,88 (6H, t, $J=7,3$ Hz).

(x) Síntese do composto A11

Ao derivado tritilo (composto A10, 87 mg) em piridina (3,0 ml) foram adicionados cloreto de benzoilo (24 μ l) e 4-dimetilaminopiridina (3 mg), e a mistura foi agitada durante 4 horas. Depois da mistura à qual se tinha adicionado gelo-água ser agitada durante 30 minutos, ela foi diluída com clorofórmio, lavada com água e concentrada. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 10 g) fazendo-se a eluição com hexano-acetato de etilo (10:1) proporcionou um derivado benzoilo (composto A11) numa quantidade de 83,4 mg (rendimento, 85,3%).

Dados do composto A11

Ms: FDMS 941.

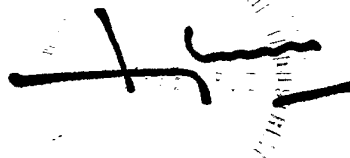
RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27°C)

 δ (ppm)

7,16-7,93 (20H, m), 5,74 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 5,34-5,37 (1H, m), 4,39-4,48 (1H, m), 3,40 (1H, dd, $J=3,7, 9,8$ Hz), 3,19 (1H, dd, $J=3,7, 9,8$ Hz), 2,09 (2H, dt, $J=2,5, 9,8$ Hz), 1,25-1,74 (64H, m), 0,88 & 0,87 (cada 3H, t, $J=7,3$ Hz).

(xi) Síntese do composto A12

Ao derivado benzoilo (composto A11, 80 mg) foram adicionados cloreto de metileno (1,0 ml) e etanol (0,5 ml). Foi adicionado monohidrato de ácido p-toluenossulfônico (20 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A



mistura da reacção foi diluída com acetato de etilo, lavada com uma solução aquosa a 5% de carbonato de sódio e hidrogénio e solução salina, sendo então concentrada. Purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 5 g) fazendo-se a eluição com hexano-acetato de etilo (2:1) proporcionou um álcool (composto A12) numa quantidade de 58 mg (rendimento, 93,6%).

Dados do composto A12

EM: FDMS 701.

RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27°C)

δ (ppm)

7,46-8,06 (5H, m), 6,25 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 5,06-5,09 (1H, m), 4,15-4,19 (1H, m), 3,58-3,68 (2H, m), 2,23 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 1,22-1,77 (62H, m), 0,88 & 0,87 (cada 3H, t, $J=7,3$ Hz).

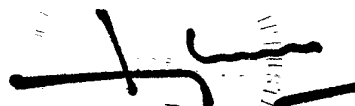
(xii) Síntese do composto A14

Uma solução do álcool (composto A12, 58 mg) em tetrahidrofurano (3,0 ml) foi agitada com cloreto estanhoso (37 mg), perclorato de prata (41 mg) e Crivos Moleculares 4A em pó (300 mg). Após agitação durante 30 minutos, a mistura foi arrefecida até -10°C, e foi adicionada uma solução de fluoreto de benzil galactosilo (composto A13, 68 mg) em tetrahidrofurano (1,5 ml). A mistura foi deixada a aquecer gradualmente até à temperatura ambiente, foi agitada durante 2 horas e filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 5 g) fazendo-se a eluição com hexano-acetato de etilo (5:1) proporcionou um α -galactosido (composto A14) numa quantidade de 62,6 mg (rendimento, 61,8%).

Dados do composto A14

EM: FDMS 1224.

RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27°C)

 δ (ppm)

8,02 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 7,56 (1H, t, $J=7,9$ Hz), 7,43 (2H, t, $J=7,9$ Hz), 7,23-7,39 (20H, m), 6,58 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 5,30 (1H, dt, $J=3,7, 7,9$ Hz), 4,90 & 4,55 (2H, ABq, $J=11,6$ Hz), 4,77 & 4,69 (2H, ABq, $J=11,6$ Hz), 4,75 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 4,73 & 4,65 (2H, ABq, $J=12,2$ Hz), 4,47 & 4,38 (2H, ABq, $J=12,2$ Hz), 4,30-4,34 (1H, m), 4,10-4,12 (1H, m), 4,01 (1H, dd, $J=3,7, 9,8$ Hz), 3,97 (1H, dd, $J=3,7, 12,2$ Hz), 3,84-3,93 (2H, m), 3,57 (1H, dd, $J=3,1, 12,2$ Hz), 3,52 (1H, dd, $J=7,3, 9,2$ Hz), 3,29 (1H, dd, $J=4,3, 9,8$ Hz), 1,98-2,09 (2H, m), 1.18-1,68 (62H, m), 0,88 (3H, t, $J=6,7$ Hz), 0,86 (3H, t, $J=7,3$ Hz).

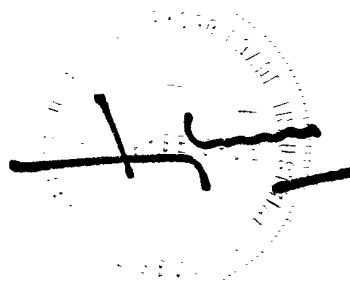
(xiii) Síntese do composto A15

Ao α -galactosido (composto A14, 56 mg) foram adicionados tetrahydrofurano (4,0 ml) e negro de paládio (15 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas depois do recipiente de reacção ser expurgado com hidrogénio. A mistura da reacção foi filtrada através de celite, concentrada e purificada sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 2 g) fazendo-se a eluição com clorofórmio-metanol (20:1) para dar origem a tetraol (composto A15) numa quantidade de 37,4 mg (rendimento, 94,7%).

Dados do composto A15

EM: FDMS 863.

RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27°C)

 δ (PPM)

8,04 (2H, d, $J=7,9$ Hz), 7,62 (1H, t, $J=7,9$ Hz), 7,48 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 6,16 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 5,21-5,24 (1H, m), 4,81 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 4,45-4,46 (1H, m), 4,08 (1H, bs), 3,91-3,94 (1H, m), 3,87 (1H, dd, $J=2,4, 10,4$ Hz), 3,75-3,85 (4H, m), 3,57 (1H, dd, $J=5,5, 11,6$ Hz), 2,22 (2H, dt, $J=1,8, 7,3$ Hz), 1,22- 1,79 (62H, m), 0,88 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 0,87 (3H, t, $J=6,7$ Hz).

(xiv) Síntese do composto 9

Ao tetraol (composto A15, 36,0 mg) foram adicionados metanol (3 ml) e uma solução metanólica 1N de metóxido de sódio (0,3 ml), e a mistura foi agitada durante 2 horas. A mistura foi neutralizada com resinas (Dowex 50W, X8; produzidas por Dow Chemical Company), sendo então filtrada. Os sólidos removidos foram lavados suficientemente com clorofórmio-metanol (1:1), e o extracto foi combinado com o filtrado, e em seguida concentrado. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 2 g) fazendo-se a eluição com clorofórmio-metanol (10:1) proporcionou o composto 9 numa quantidade de 29,7 mg (rendimento, 94,0%).

Dados do composto 9

$[\alpha]_D^{23} = +49,0^\circ$ (piridina, $c = 1,31$)

EM: FDMS 759.

IV: (cm^{-1} , KBr)

3200, 2870, 2800, 1630, 1530, 1450, 1080.

p.f.: 151-155°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C).

δ (ppm)

8,49 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 6,11-6,52 (5H, m), 5,45 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 4,73 (1H, m), 4,65 (1H, dd, $J=3,8, 10,4$ Hz), 4,53-4,57 (2H, m), 4,43-4,49 (4H, m), 4,36 (1H, dd, $J=5,5$ Hz), 4,27 (1H, m), 2,47 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 1,83-1,91 (4H, m), 1,23-1,56 (58H, m), 0,88 (6H, t, $J=7,3$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

173,4 (s), 102,1 (d), 73,1 (d), 71,9 (d), 71,7 (d), 71,0 (d), 70,5 (d), 69,7 (t), 62,7 (t), 54,9 (d), 36,8 (t), 35,1 (t), 32,1 (t), 30,2 (t), 30,1 (t), 30,0 (t), 29,9 (t), 29,8 (t), 29,7 (t), 29,6 (t), 26,6 (t), 26,4 (t), 22,9 (t), 14,3 (q).

(2) Via sintética B

Embora este esquema ilustre especificamente as vias sintéticas dos compostos atrás mencionados 7 e 5, os compostos de acordo com o presente invento (1-4, 6, 8-14) podem também ser sintetizados aplicando este método.

[Síntese do composto 7 (Fig. 6)]

As abreviaturas no esquema atrás mencionado são iguais às do esquema previamente descrito.

(i) Síntese do composto B1

A brometo de tetradecanotrifenilfosfônio (213,7 g) foi adicionado tetrahydrofurano (630 ml), e o recipiente da reacção foi expurgado com argão. Uma solução 2,3N de n-butillítio em hexano (173 ml) foi adicionada a -30°C, e a mistura foi agitada durante 3,5 horas. Um aldeído (2R,3R) (composto A2, 31,73 g) dissolvido em tetrahydrofurano (630 ml) foi adicionado gota a

gota, e a mistura foi agitada durante 2 horas, sendo então concentrada. O resíduo foi diluído com acetato de etilo, lavado com água e solução salina, sendo então concentrado. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 850 g) fazendo-se a eluição com hexano-acetato de etilo (9:1) proporcionou um álcool (composto B) numa quantidade de 36,31 g (rendimento, 79,0%).

Dados do composto B1

EM: FDMS 481.

RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27°C)

δ (ppm)

7,26-7,46 (10H, m), 5,69-5,78 (1H, m), 5,31-5,38 (1H, m), 4,34-4,63 (5H, m), 4,28 (0,7H, dd, $J=6,7, 9,2$ Hz), 3,85 (0,3H, t, $J=7,3$ Hz), 3,75-3,78 (1H, m), 3,56-3,69 (1H, m), 3,47 (1H, dd, $J=5,5, 10,4$ Hz), 1,98-2,11 (2H, m), 1,26-1,34 (22H, m), 0,88 (3H, t, $J=6,7$ Hz).

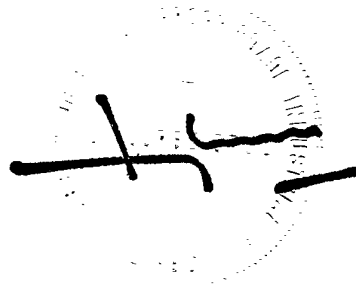
(ii) Síntese do composto B2

A uma solução do álcool (composto B1, 5,03 g) em piridina (50 ml) foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (1,62 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi concentrada e um cloreto ácido residual foi destilado azeotrópicamente juntamente com tolueno. O resíduo foi diluído com éter dietílico, lavado com solução salina, sendo então concentrado. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 200 g) fazendo-se a eluição com hexano-acetona (10:1) proporcionou um derivado mesilo (composto B2) numa quantidade de 5,20 g (rendimento, 88,9%).

Dados do composto B2

EM: FDMS 558.

RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27°C)



δ (ppm)

7,23-7,35 (10H, m), 5,77-5,83 (1H, m), 5,26-5,35 (1H, m), 4,71-4,77 (1H, m), 4,33-4,62 (5H, m), 4,06 (0,3H, t, $J=8,1$ Hz), 3,74 (0,7H, dd, $J=3,1, 11,0$ Hz), 3,65-3,70 (1H, m), 2,964 (0,9 H, s), 2,956 (2,1H, s), 1,99-2,17 (2H, m), 1,26-1,37 (22H, m), 0,88 (3H, t, $J=6,9$ Hz).

(iii) Síntese do composto B3

Ao derivado mesilo (composto B2, 1,52 g) foram adicionados dimetilformamida (20 ml) e azida de sódio (1,42 g). Após agitação a 120°C durante 12 horas, a mistura foi diluída com solução salina, extraída com acetato de etilo (três vezes), sendo então concentrada. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 50 g) fazendo-se a eluição com hexano-acetato de etilo (4:1) proporcionou um derivado azida (composto B3) numa quantidade de 1,07 g (rendimento, 77,7%).

Dados do composto B3

IV: (cm^{-1} , KBr)

2870, 2810, 2050, 1490, 1440.

RMN: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 ; 27°C)

δ (ppm)

7,25-7,35 (10H, m), 5,69-5,82 (1H, m), 5,35-5,43 (1H, m), 4,30-4,74 (4H, m), 3,89 (0,3H, dd, $J=5,5, 8,5$ Hz), 3,55-3,70 (3,7H, m), 1,97-2,10 (2H, m), 1,25-1,36 (22H, m), 0,88 (3H, t, $J=6,8$ Hz).

(iv) Síntese do composto B5

A uma solução da azida (composto B3, 0,45 g) em tetra-hidrofurano (10 ml) foram adicionados uma solução metanólica a 10% de ácido clorídrico (2 ml) e negro de paládio (0,25 g).

Depois do recipiente da reacção ser expurgado com hidrogénio, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas, sendo então filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado para dar origem a uma amina em pó branca (o sal clorídrico do composto B4, 301 mg). Tetrahydrofurano (0,10 ml), octanoato de p-nitrofenilo (260 mg) e trietilamina (0,15 ml) foram adicionados à amina, sendo a mistura agitada a 60°C durante 12 horas. A mistura da reacção foi concentrada para dar origem a um xarope. A purificação do xarope sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 50 g) fazendo-se a eluição com clorofórmio-metanol (20:1) proporcionou um derivado da amida (composto B5) numa quantidade de 166 mg (rendimento à base do composto B3, 43,6%).

Dados do composto B5

EM: FDMS 429.

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,37 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 4,63-4,69 (1H, m), 4,44-4,49 (1H, m), 4,25-4,35 (2H, m), 2,46 (2H, dt, $J=3,1, 7,9$ Hz), 1,78-1,95 (4H, m), 1,16-1,59 (34H, m), 0,87 & 0,82 (cada 3H, t, $J=6,7$ Hz).

(v) Síntese do composto B6

A uma solução da amida (composto B5, 48 mg) em tetrahydrofurano (1,0 ml) foram adicionados cloreto estanhoso (75 mg), perclorato de prata (82 mg) e Crivos Moleculares 4A em pó (200 mg), e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A mistura foi arrefecida até -10°C, e foi-lhe adicionada uma solução de fluoreto de benzilgalactosilo (composto A13, 67 mg) em tetrahydrofurano (2,0 ml). Deixou-se a mistura aquecer gradualmente até à temperatura ambiente, a qual foi agitada durante 2 horas, sendo então filtrada através de celite. Os sólidos removidos foram lavados com uma pequena quantidade de acetona e combinados com o

filtrado, sendo então concentrados. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 5 g) fazendo-se a eluição com hexano-acetato de etilo (3:1) proporcionou um α -galactosido crú (composto B6), o qual foi submetido à reacção subsequente.

(vi) Síntese do composto 7

A uma solução do α -galactosido (composto B6, 47 mg) em acetato de etilo (1,5 ml) foi adicionado negro de paládio (15 mg). Depois do recipiente da reacção ser expurgado com hidrogénio, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O recipiente da reacção foi filtrado através de celite, e o filtrado foi concentrado. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 2 g) fazendo-se a eluição com clorofórmio-metanol (10:1) proporcionou o composto 7 numa quantidade de 25,1 mg (rendimento à base do composto B5, 37,9%).

Dados do composto 7

$[\alpha]_D^{23} = +58,2^\circ$ (piridina, $c = 0,56$)

EM: FDMS 591.

IV: $(\text{cm}^{-1}, \text{KBr})$

3300, 2870, 2810, 1640, 1535, 1460, 1060.

p.f.: 155-157°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,49 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 6,52 (2H, m), 6,42 (1H, m), 6,33 (1H, bs), 6,12 (1H, bd, $J=6,7$ Hz), 5,46 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 4,73 (1H, m), 4,65 (1H, m), 4,53-4,57 (2H, m), 4,40-4,49 (5H, m), 4,36 (1H, dd, $J=5,5, 10,4$ Hz), 4,27 (1H, m), 2,45 (2H, dt, $J=5,5, 7,9$ Hz), 1,80-1,92 (4H, m), 1,18-1,58 (34H, m), 0,87 & 0,81 (cada 3H, t, $J=6,7$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

173,4 (s), 102,2 (d), 73,1 (d), 72,0 (d), 71,7 (d), 71,0 (d),
70,8 (d), 70,5 (d), 69,7 (t), 62,7 (t), 54,9 (d), 36,8 (t), 35,1
(t), 32,1 (t), 31,9 (t), 30,2 (t), 30,1 (t), 30,0 (t), 29,9 (t),
29,64 (t),
29,61 (t), 29,4 (t), 26,6 (t), 26,4 (t), 22,93 (t), 22,86 (t),
14,3 (q), 14,2 (q).

[Síntese do composto 5 (Fig. 7)]

As abreviaturas no esquema atrás mencionado são iguais às do esquema previamente descrito.

(i) Síntese do composto B7

A uma solução da azida (composto B3, 3,9 g) em acetato de etilo (50 ml) foi adicionado paládio sobre carvão a 10% (1,2 g). Depois do recipiente da reacção ser expurgado com hidrogénio, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O catalisador foi separado por filtração, e o filtrado foi concentrado e purificado sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 300 g, hexano-acetona (6:1)) para dar origem a uma amina (composto B7) numa quantidade de 3,22 g (rendimento, 86,7%).

EM: FDMS 480.

RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27°C)

δ (ppm)

7,24-7,35 (10H, m), 5,79 (0,7H, dt, $J=7,3, 11,6$ Hz), 5,71 (0,3H, dt, $J=6,7, 15,3$ Hz), 5,34-5,41 (1H, m), 4,30-4,58 (4H, m), 4,17 (0,7H, dd, $J=6,7, 9,8$ Hz), 3,72 (0,3H, dd, $J=6,7, 8,5$ Hz), 3,42-3,66 (2H, m), 3,06-3,10 (1H, m), 2,01-2,14 (2H, m), 1,26-1,50 (22H, m), 0,88 (3H, t, $J=6,7$ Hz).

(ii) Síntese do composto B8

A uma solução da amina (composto B7, 2,22 g) em cloreto de metileno (50 ml), iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio (1,88 g) foram adicionados *n*-tributilamina (1,75 ml) e ácido mirístico (1,47 g), e a mistura foi aquecida sob refluxo e agitada durante 2 horas. A mistura da reacção foi lavada sequencialmente com uma solução aquosa de tiosulfato de sódio e solução salina, sendo então concentrada. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 100 g) fazendo-se a eluição com clorofórmio-acetona (200:1) proporcionou uma amida (composto B8) numa quantidade de 2,41 g (rendimento 75,6%).

EM: FDMS 691.

RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27°C)

 α (ppm)

7,26-7,32 (10H, m), 5,64-5,73 (2H, m), 5,33-5,41 (1H, m), 4,19-4,59 (6H, m), 3,79-3,89 (1H, m), 3,51-3,58 (1H, m), 1,98-2,13 (2H, m), 1,26-1,58 (46H, m), 0,88 (6H, t, $J=6,7$ Hz).

(iii) Síntese do composto B9

A uma amida (composto B8, 3,50 g) foram adicionados 1-propanol (15 ml), tetrahidrofurano (15 ml), paládio sobre carvão a 10% (1,2 g) e ácido fórmico (30 ml). A mistura foi agitada a 45°C durante 16 horas sob a atmosfera de azoto. O

catalisador foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado. A cristalização do resíduo a partir de clorofórmio-acetona proporcionou uma ceramida (composto B9) numa quantidade de 2,08 g (rendimento, 80,4%).

$$\alpha \text{ } ^{24}_{\text{D}} = +3,5^{\circ} \text{ (piridina, } \underline{c} = 1,87)$$

EM: FDMS 513.

p.f. 104-105°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$; 27°C)

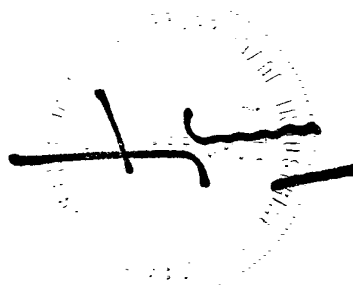
δ (ppm)

8,35 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 6,36 (1H, t, $J=4,9$ Hz), 6,24 (1H, d, $J=6,1$ Hz), 4,62-4,67 (1H, m), 4,46 (1H, dt, $J=4,9, 11,0$ Hz), 4,25-4,33 (2H, m), 2,47 (2H, dt, $J=1,8, 7,3$ Hz), 1,25-1,95 (50H, m), 0,88 (6H, t, $J=6,7$ Hz).

(iv) Síntese do composto B10

A uma solução da ceramida (composto B9, 1,0 g) em tetrahydrofurano (30 ml) foram adicionados cloreto estanhoso (1,29 g), perclorato de estanho (1,41 g) e Crivos Moleculares em pó 4A (1,5 g), e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A mistura foi arrefecida até -10°C, e foi adicionada uma solução de fluoreto de benzilgalactosilo (composto A13, 1,11 g) em tetrahydrofurano (10 ml). Deixou-se a mistura resultante aquecer gradualmente até à temperatura ambiente, sendo agitada durante 2 horas, e em seguida filtrada através de celite. Os sólidos removidos foram lavados com uma pequena quantidade de acetona, e o extracto foi combinado com o filtrado, sendo então concentrado e purificado sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 150 g, hexano-acetato de etilo (3:1)) para dar origem a um α -galactosido (composto B10) numa quantidade de 646 mg (rendimento, 32,0%).

EM: FDMS 1035.



RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27°C)

α (ppm)

7,23-7,37 (20H, m), 6,49 (1H d; $J=7,9$ Hz), 4,92 (1H, d, $J=11,3$ Hz), 4,84 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 4,73-4,78 (3H, m), 4,67 (1H, d, $J=11,6$ Hz), 4,46 (1H, d, $J=11,6$ Hz), 4,37 (1H, d, $J=11,6$ Hz), 4,03 (1H, dd, $J=3,7, 9,8$ Hz), 3,96 (1H, bs), 3,83-3,92 (4H, m), 3,70 (1H, dd, $J=3,1, 10,4$ Hz), 3,47-3,58 (3H, m), 3,40 (1H, d, $J=9,8$ Hz), 2,12 (2H, dt, $J=1,8, 7,9$ Hz), 1,25-1,61 (51H, m), 0,88 (6H, t, $J=6,7$ Hz).

(v) Síntese do composto 5

A uma solução do galactosido (composto B10, 1,59 g) em tetrahydrofurano (30 ml) foi adicionado negro de paládio (290 mg). Depois do recipiente da reação ser expurgado com hidrogênio, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O catalisador foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 100 g) fazendo-se a eluição com clorofórmio-metanol (5:1) proporcionou o composto 5 numa quantidade de 984 mg (rendimento, 95,0%).

Dados do composto 5

$[\alpha]_D^{24} = +57,8^\circ$ (piridina, $c = 1,69$)

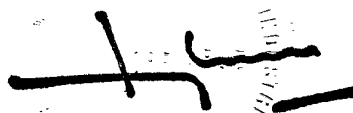
EM: FDMS 674.

IV: (cm^{-1} , KBr)

3400, 3270, 2920, 2850, 1640, 1550, 1465, 1135, 1075, 1045.

p.f.: 159,0-161,0°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)



δ (ppm)

8,52 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 6,51 (1H, m), 6,44 (1H, m), 6,33 (1H, m), 6,15 (1H, m), 5,45 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 4,73 (1H, m), 4,65 (1H, m), 4,40-4,58 (6H, m), 4,36 (1H, dd, $J=5,5, 10,0$ Hz), 4,28 (1H, m), 2,48 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 1,80-1,95 (4H, m), 1,57 (1H, m), 1,18-1,43 (49H, m), 0,88 (6H, t, $J=6,7$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

173,4 (s), 102,2 (d), 73,1 (d), 71,9 (d), 71,7 (d), 71,0 (d), 70,5 (d), 69,7 (t), 62,7 (t), 54,9 (d), 36,8 (t), 35,1 (t), 32,1 (t), 30,2 (t), 30,1 (t), 30,02 (t), 29,97 (t), 29,91 (t), 29,87 (t), 29,8 (t), 29,7 (t), 29,6 (t), 26,6 (t), 26,4 (t), 22,9 (t), 14,3 (q).

(3) Via Sintética C

Uma via sintética específica com utilização de uma esfingosina pode ser ilustrada pelo esquema que se segue. Embora o esquema seja ilustrado especificamente no que se refere aos compostos atrás mencionados 1 e 5, os compostos (2-4, 6-6, 14) de acordo com o presente invento podem também ser sintetizados aplicando este método. Além disso, os compostos 15 e 35 tendo uma dupla ligação podem ser sintetizados conduzindo a desprotecção com utilização de amónia líquida e de sódio metálico.

[Síntese do composto 1 (Fig. 8)]

As abreviaturas no esquema atrás mencionado são as mesmas que as dos esquemas previamente descritos.

(i) Síntese do composto C2

A uma solução de esfingosina (25 mg) em tetrahidrofurano (1 ml) foram adicionados tetracosanato de p-nitrofenilo (81,8 mg) e 4-dimetilaminopiridina (2,5 mg), e a mistura foi agitada a 40°C durante 12 horas. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 10 g) fazendo-se a eluição com clorofórmio-metanol (4:1) proporcionou uma amida (composto C2) numa quantidade de 23,2 mg (rendimento, 42,7%).

Dados do composto C2

$[\alpha]_D^{23} = 11,3^\circ$ (piridina, $c = 1,03$)

EM: FDMS 651.

IV: $(\text{cm}^{-1}, \text{KBr})$

3280, 2910, 2840, 1635, 1540, 1465.

p.f.: 87,5-89,5°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ (1 gota); 27°C)

δ (ppm)

5,76 (1H, dt, $J=6,7, 15,3$ Hz), 5,49 (1H, dd, $J=6,7, 15,3$ Hz), 4,24 (1H, bs), 3,82-3,91 (2H, m), 3,67 (1H, m), 2,21 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 1,9-2,1 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,2-1,4 (62H, m), 0,88 (6H, t, $J=6,7$ Hz).

(ii) Síntese do composto C3

A uma solução da amida (composto C2, 33,8 mg) em tetrahidrofurano (1,5 ml) foram adicionados cloreto estanhoso (33 mg), perclorato de prata (36 mg) e Crivos Moleculares 4A (140 mg), e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A mistura foi em seguida arrefecida até -10°C, sendo-lhe adicionada uma solução de fluoreto de benzilgalactosilo (composto A13, 28 mg) em tetrahidrofurano (0,5 ml). A mistura resultante foi gradualmente deixada

aquecer até à temperatura ambiente. Depois de ter sido agitada durante 3 horas, a mistura foi diluída com acetona, filtrada através de celite, e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 10 g) fazendo-se a eluição com hexano-acetato de etilo (3:1) proporcionou um α -galactosido (composto C3) numa quantidade de 19,7 mg (rendimento, 32,4%).

Dados do composto C3

$[\alpha]_D^{23} = +25,1^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,47$)

EM: FDM 1173.

IV: (cm^{-1} , KBr)

3210, 2920, 2850, 1640, 1590, 1545, 1495, 1465, 1450, 1335, 1290, 1110.

p.f.: 63,0-64,5°C

RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27°C)

δ (ppm)

7,23-7,37 (2=H, m), 6,40 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 5,65 (1H, m), 5,42 (1H, dd, $J=6,1$, 15,3 Hz), 4,91, 4,85, 4,70, 4,55, 4,47 & 4,38 (cada 1H, d, $J=11,6$ Hz), 4,75 (2H, s), 4,12 (1H, m), 3,95-4,06 (3H, m), 3,79-3,92 (3H, m), 3,4-3,71 (3H, m), 2,12, dt, $J=3,4$, 7,6 Hz), 1,90-2,01 (3H, m), 1,1-1,6 (3H, m), 1,1-1,6 (63H, m), 0,88 (6H, t, $J=6,7$ Hz).

(iii) Síntese do composto 1

A uma solução do α -galactosido (composto C3, 9,7 mg), em tetrahydrofurano (1,0 ml) foi adicionado paládio a 5% sobre sulfato de bário (5 mg). Depois do recipiente da reacção ser expurgado com hidrogénio, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas, sendo então filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado e purificado sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 10 g, clorofórmio-metanol

(10:1)) para dar origem ao composto 1 numa quantidade de 3,0 mg (rendimento, 44,5 mg).

Dados do composto 1

$[\alpha]_D^{23} = +50,0^\circ$

EM: FDMS 814.

IV: $(\text{cm}^{-1}, \text{KBr})$

3260, 2910, 2850, 1645, 1545, 1470, 1350, 1125, 1065.

p.f.: 184,5-186,5°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,52 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 5,46 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 4,74 (1H, m), 4,66 (1H, dd, $J=3,6, 9,8$ Hz), 4,54-4,60 (2H, m), 4,40-4,52 (4H, m), 4,37 (1H, dd, $J=5,5, 10,4$ Hz), 4,29 (1H, m), 2,48 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 1,8-2,0 (4H, m), 1,58 (1H, m), 1,20-1,45 (65H, m), 0,881 & 0,877 (cada 3H, t, $J=7,3$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

173,4 (s), 102,2 (d), 73,1 (d), 71,9 (d), 71,7 (d), 71,0 (d), 70,5 (d), 69,7 (t), 62,7 (t), 54,9 (d), 36,8 (t), 35,1 (t), 32,1 (t), 30,2 (t), 30,1 (t), 30,0 (t), 29,9 (t), 29,83 (t), 29,76 (t), 29,6 (t), 26,6 (t), 26,4 (t), 22,9 (t), 14,3 (q).

[Síntese do composto 5 (Fig. 9)]

As abreviaturas nos esquema atrás mencionado são as mesmas que as indicadas nos esquemas previamente descritos.

(i) Síntese do composto C4

A uma solução de esfingosina (75 mg) em

tetrahidrofurano (1,5 ml) foram adicionados miristato de p-nitro-fenilo (175 mg) e 4-dimetilaminopiridina (7,6 mg), e a mistura foi agitada a 46°C durante 12 horas. A mistura da reacção foi concentrada directamente e purificada sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 10 g, hexano-acetona (3:1) para dar origem a uma amida (composto C4) numa quantidade de 112,6 mg (rendimento, 88,3%).

Dados do composto C4

$[\alpha]_D^{23} = -11,4^\circ$ (piridina, $c = 0,58$)

EM: FDMS 510.

IV: $(\text{cm}^{-1}, \text{KBr})$

3300, 2910, 2850, 1640, 1620, 1550, 1470, 1380, 1265, 1240, 1040.

p.f.: 96,5-98,0°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,33 (1H, d, $J=8,5$ HK>), 6,7 (1H, m), 6,05 (1H, dd, $J=6,4$, 15,9 Hz), 5,96 (1H, df, $J=6,4$, 15,9 Hz), 4,85 (1H, t, $J=6,7$ Hz), 4,75 (1H, m), 4,47 (1H, dd, $J=4,9$, 11,0 Hz), 4,30 (1H, dd, $J=4,0$, 10,7 Hz), 2,47 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 2,10 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,39 (4H, m), 1,20-1,33 (38H, m), 0,88 (6H, t, $J=6,7$ Hz).

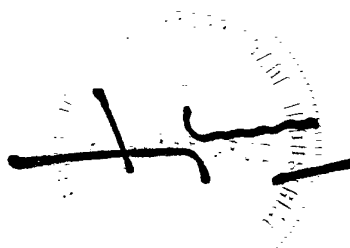
^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

173,5 (s), 132,4 (d), 132,3 (d), 73,3 (d), 62,2 (t), 56,9 (d), 36,9 (t), 32,7 (t), 32,1 (t), 29,99 (t), 29,96 (t), 29,93 (t), 29,87 (t), 29,8 (t), 29,7 (t), 29,61 (t), 29,55 (d), 26,4 (t), 22,9 (t), 14,3 (q).

(ii) Síntese do composto C5

A uma solução da amida (composto C4, 106,8 mg) em tetrahidrofurano (4,5 ml) foram adicionados Crivos Moleculares 4A



em pó (400 mg), e a mistura foi agitada durante 10 minutos. Foram adicionados cloreto estanhoso (133 mg) e perclorato de prata (146 mg), e a mistura foi ainda agitada durante 30 minutos. A mistura da reacção foi arrefecida até -10°C , e foi-lhe adicionada uma solução de fluoreto de benzilgalactosilo (composto A13, 113 mg) em tetrahidrofurano (1,5 ml). Após 30 minutos, foi deixada aquecer até à temperatura ambiente, agitada durante 30 minutos, sendo então diluída com clorofórmio-metanol (1:1), filtrada através de celite, e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação do resíduo sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 15 g) fazendo-se a eluição com hexano-acetato de etilo (5:2) proporcionou um α -galactosido (composto C5) numa quantidade de 76,0 mg (rendimento, 35,2%).

Dados do composto C5

$[\alpha]_D^{24} = +32,7^{\circ}$ (CHCl_3 , $c = 2,26$)

IV: (cm^{-1} , KBr)

3320, 2920, 2850, 1640, 1615, 1545, 1465, 1450, 1350, 1105, 1045.

p.f.: $66,0-68,0^{\circ}\text{C}$

RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27°C)

δ (ppm)

7,25-7,37 (20H, m), 6,40 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 5,66 (1H, dt, $J=7,9$, 15,3 Hz), 5,42 (1H, dd, $J=5,5$, 15,3 Hz), 4,91, 4,85, 4,70, 4,55, 4,47 & 4,38 (cada 1H, d, $J=11,6$ Hz), 4,752 (2H, s), 4,747 (1H, d, $J=4,9$ Hz), 4,13 (1H, m), 4,03 (1H, dd, $J=3,7$, 10,4 Hz), 3,95-4,01 (2H, m), 3,79-3,89 (4H, m), 3,69 (1H, dd, $J=3,7$, 10,3 Hz), 3,45-3,55 (2H, m), 2,12 (2H, dt, $J=3,7$, 7,9 Hz), 1,99 (2H, m), 1,58 (2H, m), 1,2-1,4 (42H, m), 0,88 (6H, t, $J=7,0$ Hz).

^{13}C (125 MHz, CDCl_3 ; 27°C)

δ (ppm)

173,3 (s), 138,5 (s), 138,4 (s), 138,0 (s), 137,6 (s), 133,0 (d), 129,2 (d), 128,44 (d), 128,41 (d), 128,3 (d), 128,13 (d), 128,10 (d), 127,90 (d), 127,86 (d), 127,6 (d), 127,4 (d), 126,1 (d), 99,1 (d), 79,2 (d), 75,9 (d), 74,8 (t), 74,4 (d), 74,2 (t), 74,0 (d), 73,6 (t), 72,7 (t), 69,8 (d), 69,0 (t), 68,7 (t), 52,8 (d), 36,7 (t), 32,3 (t), 31,9 (t), 29,68 (t), 29,65 (t), 29,5 (t), 29,41 (t), 29,36 (t), 29,32 (t), 29,26 (t), 25,8 (t), 22,7 (t), 14,1 (q).

(iii) Síntese do composto 5

A uma solução do galactosido (composto C5, 7,3 mg) em tetrahydrofurano (2,0 ml) foi adicionado negro de paládio (1,5 mg). Depois do recipiente da reação ser expurgado com hidrogênio, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas, sendo então filtrada através de celite. A purificação sobre coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 2 g) fazendo-se a eluição com clorofórmio-metanol (8:1) proporcionou o composto 5 numa quantidade de 4,4 mg (rendimento, 90,9%).

Os dados do composto 5 foram iguais aos descritos anteriormente.

Os compostos diferentes dos atrás descritos (1-14) foram sintetizados utilizando ácidos carboxílicos apropriados ou combinando sais de Wittig tendo grupos alquilo com uma série de comprimentos de acordo com os métodos sintéticos dos compostos (9, 7, 5, 1) (viqs sintéticas A-C). Os compostos 15, 35 e 29 tinham duplas ligações não reduzidas conduzindo a redução no estadio final com amônia líquida e sal metálico. Exemplos das sínteses destes compostos são ilustrados mais abaixo.

Composto 2

O composto 2 foi obtido fazendo reagir a esfingosina C1 com docosanoato de p-nitrofenilo em vez de tetracosanoato de p-nitrofenilo na síntese do composto 1 e conduzindo a síntese aplicando a via C.

Como um método alternativo, o composto 2 foi obtido fazendo reagir a amina B4 com docosanoato de p-nitrofenilo em vez de octanoato de p-nitrofenilo na síntese do composto 7 e conduzindo a síntese aplicando a via B.

[Dados]

$[\alpha]_D^{25} = +50,7^\circ$ (piridina, $c = 0,82$)

EM: FDMS 787.

IV: $(\text{cm}^{-1}, \text{KBr})$

3390, 3220, 2870, 2810, 1635, 1535, 1455, 1080, 1055.

p.f.: 147,0-149,5°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

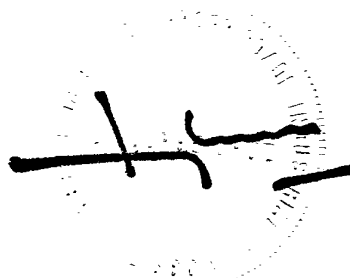
δ (ppm)

8,53 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 5,46 (1H, d, $J=3,1$ Hz), 4,74 (1H, m), 4,66 (1H, m), 4,4-4,6 (6H, m), 4,37 (1H, dd, $J=5,8, 10,1$ Hz), 4,29 (1H, m), 2,48 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 1,80-1,97 (4H, m), 1,58 (1H, m), 1,20-1,45 (61H, m), 0,880 & 0,876 (cada 3H, t, $J=7,3$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

173 (s), 102,2 (d), 73,1 (d), 72,0 (d), 71,7 (d), 71,0 (d), 70,6 (d), 69,7 (t), 62,7 (t), 54,9 (d), 36,8 (t), 35,1 (t), 32,1 (t), 30,2 (t), 30,1 (t), 30,0 (t), 29,95 (t), 29,92 (t), 29,83 (t), 29,76 (t), 29,62 (t), 29,61 (t), 26,6 (t), 26,4 (t), 22,9 (t), 14,3 (q).



Composto 3

O composto 3 foi obtido fazendo reagir a esfingosina C1 com icosanoato de p-nitrofenilo em vez de tetracosanoato de p-nitrofenilo na síntese do composto 1 e conduzindo a síntese aplicando a via C.

Como um método alternativo, o composto 3 foi obtido fazendo reagir a amina B4 com icosanoato de p-nitrofenilo em vez de octanoato de p-nitrofenilo na síntese do composto 7 e conduzindo posterior síntese aplicando a via B.

[Dados]

$[\alpha]_D^{25} = +47,3^\circ$ (piridina, $c = 1,76$)

EM: FDMS 759.

IV: $(\text{cm}^{-1}, \text{KBr})$

3390, 3220, 2880, 2810, 1635, 1530, 1455, 1080, 1055.

p.f.: 151,5-153,0°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,52 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 5,46 (1H, d, $J=4,3$ Hz), 4,73 (1H, m), 4,66 (1H, dd, $J=4,5, 10,1$ Hz), 4,4-4,6 (6H, m), 4,37 (1H, dd, $J=5,5, 10,4$ Hz), 4,29 (1H, m), 2,48 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 1,80-1,97 (4H, m), 1,58 (1H, m), 1,20-1,42 (57H, m), 0,879 & 0,876 (cada 3H, t, $J=7,3$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

173,4 (s), 102,1 (d), 73,1 (d), 71,9 (d), 71,6 (d), 71,0 (d), 70,5 (d), 69,7 (t), 62,7 (t), 54,9 (d), 36,8 (t), 35,1 (t), 32,1 (t), 30,2 (t), 30,1 (t), 30,0 (t), 29,9 (t), 29,8 (t), 29,7 (t), 29,6 (t), 26,6 (t), 26,4 (t), 22,9 (t), 14,3 (q).

Composto 4

O composto 4 foi obtido fazendo reagir a esfingosina C1 com estearato de p-nitrofenilo em vez de tetracosanoato de p-nitrofenilo na síntese do composto 1 e conduzindo posterior síntese aplicando a via C.

Como um método alternativo, o composto 4 foi obtido fazendo reagir a amina B4 com estearato de p-nitrofenilo em vez de octanoato de p-nitrofenilo na síntese do composto 7 e conduzindo posterior síntese aplicando a via B.

[Dados]

$[\alpha]_D^{25} = +55,5^\circ$ (piridina, $c = 0,84$)

EM: FDMS 731.

IV: $(\text{cm}^{-1}, \text{KBr})$

3230, 2940, 2830, 1640, 1540, 1465, 1345, 1120, 1090, 1060.

p.f.: 157,5-159,5°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,52 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 5,46 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 4,73 (1H, m), 4,66 (1H, dd, $J=3,7, 9,8$ Hz), 4,57 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 4,55 (1H, t, $J=6,1$ Hz), 4,40-4,51 (4H, m), 4,37 (1H, dd, $J=5,8, 10,7$ Hz), 4,29 (1H, m), 2,48 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 1,80-1,96 (4H, m), 1,59 (1H, m), 1,2-1,44 (53H, m), 0,88 (6H, t, $J=6,7$ Hz).

^{13}C 8125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

173,4 (s), 102,1 (d), 73,1 (d), 71,9 (d), 71,7 (d), 71,0 (d), 70,5 (d), 69,7 (t), 62,7 (t), 54,9 (d), 36,8 (t), 35,1 (t), 32,1 (t), 30,2 (t), 30,1 (t), 30,0 (t), 29,9 (t), 29,8 (t), 29,7 (t), 29,6 (t), 26,6 (t), 26,4 (t), 22,9 (t), 22,8 (t), 14,3 (q).

Composto 6

O composto 6 foi obtido fazendo reagir a esfingosina C1 com decanoato de p-nitrofenilo em vez de tetracosanoato de p-nitrofenilo na síntese do composto 1 e conduzindo posterior síntese aplicando a via C.

Como um método alternativo, o composto 6 foi obtido fazendo reagir a amina B4 com decanoato de p-nitrofenilo em vez de octanoato de p-nitrofenilo na síntese do composto 7 e conduzindo posterior síntese aplicando a via B.

[Dados]

$[\alpha]_D^{25} = +54,8^\circ$ (piridina, $c = 0,93$)

EM: FDMS 619.

IV: $(\text{cm}^{-1}, \text{KBr})$

3245, 2900, 2840, 1635, 1540, 1460, 1345, 1120, 1090, 1060.

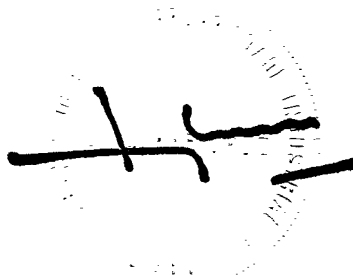
p.f.: 151,0-154,0°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,52 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 6,14 (1H, m), 5,45 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 4,74 (1H, m), 4,65 (1H, dd, $J=4,0, 10,1$ Hz), 4,57 (1H, d, $J=3,4$ Hz), 4,54 (1H, t, $J=5,8$ Hz), 4,40-4,50 (4H, m), 4,36 (1H, dd, $J=5,5, 11,0$ Hz), 4,28 (1H, m), 2,47 (2H, dt, $J=1,5, 7,6$ Hz), 1,80-1,95 (4H, m), 1,57 (1H, m), 1,15-1,40 (37H, m), 0,87 & 0,85 (cada 3H, t, $J=6,7$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)



δ (ppm)

173,4 (s), 102,1 (d), 73,1 (d), 71,9 (d), 71,6 (d), 71,0 (d), 70,5 (d), 69,7 (t), 62,7 (t), 54,9 (d), 36,8 (t), 35,1 (t), 32,12 (t), 32,05 (t), 30,2 (t), 30,1 (t), 30,0 (t), 29,9 (t), 29,8 (t), 29,7 (t), 29,61 (t), 29,55 (t), 26,6 (t), 26,4 (t), 22,93 (t), 22,90 (t), 14,3 (q).

Composto 8

O composto 8 foi obtido fazendo reagir a esfingosina C1 com anidrido acético em vez de tetracosanoato de nitrofenilo na síntese do composto 1 e conduzindo posterior síntese aplicando a via C.

Como um método alternativo, o composto 8 foi obtido fazendo reagir a amina B4 com anidrido acético em vez de octanoato de p-nitrofenilo na síntese do composto 7 e conduzindo posterior síntese aplicando a via B.

[Dados]

$[\alpha]_D^{25} = +74,3^\circ$ (piridina, $c = 1,36$)

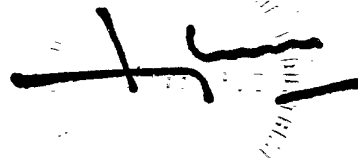
EM: FDMS 507.

IV: (cm^{-1} , KBr)

3230, 2890, 2830, 1630, 1540, 1465, 1370, 1140.

p.f.: 171,0-172,0°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)



δ (ppm)

8,63 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 6,1 (2H, m), 5,43 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 4,70 (1H, m), 4,64 (1H, dd, $J=4,0, 10,1$ Hz), 4,55 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 4,52 (1H, t, $J=6,1$ Hz), 4,46 (1H, dd, $J=3,7, 10,4$ Hz), 4,38-4,44 (3H, m), 4,31 (1H, dd, $J=6,1, 10,4$ Hz), 4,26 (1H, m), 2,13 (3H, s), 1,77-1,90 (3H, m), 1,55 (1H, m), 1,20-1,40 (24H, m), 0,87 (3H, t, $J=7,0$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

170,3 (s), 102,0 (d), 73,0 (d), 71,9 (d), 71,6 (d), 70,9 (d), 70,5 (d), 69,4 (t), 62,6 (t), 55,0 (d), 35,0 (t), 32,1 (t), 30,1 (t), 30,04 (t), 29,97 (t), 29,9 (t), 29,6 (t), 26,6 (t), 23,3 (q), 22,9 (t), 14,3 (q),

Composto 10

Na síntese do composto 7, o aldeído A2 foi feito reagir com brometo de dodecanotrifetilfosfônio em vez de brometo de tetradecanotrifetilfosfônio. Em seguida, a amina obtida na redução foi feita reagir com miristato de p-nitrofenilo em vez de octanoato de p-nitrofenilo, e a síntese foi posteriormente conduzida aplicando a via B para dar origem ao composto 10.

[Dados]

$[\alpha]_D^{24} = +74,3^\circ$ (piridina, $c = 0,35$)

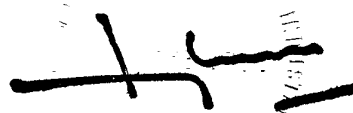
EM: FDMS 646.

IV: (cm^{-1} , KBr)

3250, 2900, 2830, 1640, 1540, 1460, 1120, 1085, 1060.

p.f.: 153,5-156,0°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)



δ (ppm)

8,52 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 6,1 (1H, m), 5,47 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 4,75 (1H, m), 4,67 (1H, dd, $J=3,7, 9,8$ Hz), 4,34-4,60 (7H, m), 4,29 (1H, m), 2,48 (2H, dt, $J=1,2, 7,3$ Hz), 1,80-1,95 (4H, m), 1,58 (1H, m), 1,20-1,42 (41H, m), 0,87 (6H, t, $J=6,8$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

173,4 (s), 102,1 (d), 73,1 (d), 72,0 (d), 71,7 (d), 71,0 (d), 70,6 (d), 69,7 (t), 62,7 (t), 54,9 (d), 36,8 (t), 35,1 (t), 32,1 (t), 30,2 (t), 30,1 (t), 30,00 (t), 29,97 (t), 29,9 (t), 29,8 (t), 29,7 (t), 29,6 (t), 26,6 (t), 26,4 (t), 22,9 (t), 14,3 (q).

Composto 11

Na síntese do composto 10, o aldeído-(2S,3S) foi usado em vez do aldeído A2, e a síntese foi realizada aplicando a via B para dar origem ao composto 11.

[Dados]

$[\alpha]_D^{24} = +62,0^\circ$ (piridina, $c = 0,50$)

EM: (cm^{-1} , KBr)

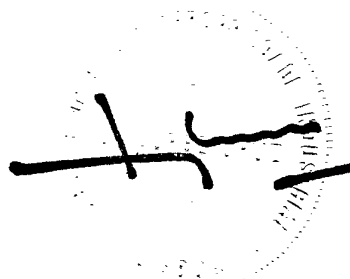
3290, 2910, 2840, 1640, 1615, 1540, 1465, 1140, 1050.

p.f.: 145,0-147,0°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,40 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 6,28 (1H, m), 5,47 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 4,66-4,76 (3H, m), 4,10-4,62 (7H, m), 2,48 (2H, dt, $J=1,8, 7,3$ Hz), 1,80-2,00 (3H, m), 1,70 (1H, m), 1,57 (1H, m), 1,20-1,42 (41H, m), 0,88 (6H, t, $J=6,7$ Hz).



Composto 12

Na síntese do composto 10, o aldeído-(2S,3R) foi utilizado em vez do aldeído A2, e a síntese foi conduzida aplicando a via B para dar origem ao composto 12.

[Dados]

$[\alpha]_D^{23} = +52,5^\circ$ (piridina, $c = 0,75$)

EM: FDMS 646.

IV: $(\text{cm}^{-1}, \text{KBr})$

3480, 3240, 2910, 2840, 1630, 1560, 1460, 1070, 1005.

p.f.: 148,5-152,5°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,10 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 5,46 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 4,79 (1H, m), 4,66 (1H, dd, $J=3,7, 9,8$ Hz), 4,34-4,56 (7H, m), 4,12 (1H, t, $J=6,1$ Hz), 4,07 (1H, dd, $J=6,1, 9,8$ Hz), 2,49 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 1,75-1,92 (3H, m), 1,69 (1H, m), 1,55 (1H, m), 1,20-1,42 (41H, m), 0,88 (6H, t, $J=6,7$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

1,73,6 (s), 101,4 (d), 73,0 (d), 71,8 (d), 71,1 (d), 70,6 (d), 70,4 (d), 69,8 (t), 62,8 (t), 53,1 (d), 36,8 (t), 35,3 (t), 32,1 (t), 30,2 (t), 30,0 (t), 29,93 (t), 29,89 (t), 29,8 (t), 29,7 (t), 29,6 (t), 26,6 (t), 26,5 (t), 22,9 (t), 14,3 (q).

Composto 13

Na síntese do composto 10, o aldeído-(2R,3S) foi utilizado em vez do aldeído A2, e a síntese foi conduzida aplicando a via B para dar origem ao composto 13.

[Dados]

$[\alpha]_D^{24} = +80,7^\circ$ (piridina, $c = 0,27$)

EM: FDMS 646.

IV: (cm^{-1} , KBr)

3300, 2900, 2820, 1635, 1520, 1460, 1065, 1005.

p.f.: 149,0-150,5°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,04 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 6,4 (1H, m), 5,49 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 4,80 (1H, m), 4,68 (1H, dd, $J=3,7, 9,8$ Hz), 4,65 (1H, bd, $J=2,4$ Hz), 4,36-4,58 (6H, m), 4,16 (1H, dd, $J=6,7, 10,4$ Hz), 2,50 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 1,75-1,92 (3H, m), 1,69 (1H, m), 1,53 (1H, m), 1,20-1,42 (41H, m), 0,88 (6H, t, $J=7,0$ Hz).

Composto 14

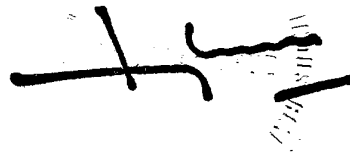
O composto 14 foi obtido fazendo reagir a esfingosina C1 com (R)-2-acetoxitetracosanoato de p-nitrofenilo em vez de tetracosanoato de p-nitrofenilo na síntese do composto 1 e conduzindo posteriormente a síntese aplicando a via C.

Como um método alternativo, o composto 14 foi obtido fazendo reagir a amina B4 com (R)-2-acetoxitetracosanoato de p-nitrofenilo em vez de octanoato de p-nitrofenilo na síntese do composto 7 e conduzindo posterior síntese por aplicação da via B.

[Dados]

EM: FDMS 831.

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)



δ (ppm)

8,45 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 5,44 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 4,71 (1H, m), 4,64 (2H, m), 4,53 (3H, m), 4,40 (3H, m), 4,25 (1H, m), 2,22 (1H, m), 2,09 (1H, m), 1,70-1,95 (4H, m), 1,54 (1H, m), 1,2-1,45 (63H, m), 0,884 & 0,876 (cada 3H, t, $J=6,7$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

175,1 (s), 101,9 (d), 73,2 (d), 72,4 (d), 71,7 (d), 71,0 (d), 70,5 (d), 69,4 (t), 62,7 (t), 54,1 (d), 35,6 (t), 35,2 (t), 32,1 (t), 30,3 (t), 30,04 (t), 29,97 (t), 29,9 (t), 29,64 (t), 29,61 (t), 26,5 (t), 25,8 (t), 22,9 (t), 14,3 (q).

Composto 15

O composto 15 foi obtido fazendo reagir a esfingosina C1 com estearato de p-nitrofenilo em vez de tetracosanoato de p-nitrofenilo na síntese do composto 1 e conduzindo posteriormente a síntese aplicando a via C. O composto 15 sob a forma do derivado desprotegido foi obtido conduzindo a desprotecção no passo final humidificando o material cru com uma pequena quantidade de tetrahydrofurano e adicionando-lhe amónia líquida e em seguida sódio metálico.

[Dados]

$[\alpha]_D^{25} = +41,4^\circ$ (piridina, $c = 0,14$)

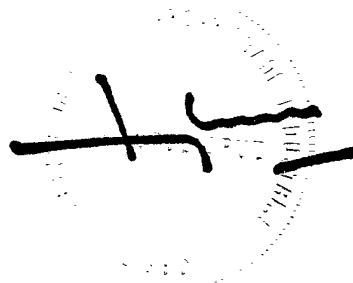
EM: FDMS 729.

IV: (cm^{-1} , KBr)

3230, 2880, 2810, 1630, 1535, 1460, 1375, 1065, 1040.

p.f.: 169,0-172,0°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

 δ (ppm)

8,50 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 6,01 (2H, bs), 5,47 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 4,86 (2H, m), 4,67 (1H, dd, $J=4,0, 10,1$ Hz), 4,59 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 4,54 (1H, t, $J=5,8$ Hz), 4,40-4,50 (5H, m), 4,37 (1H, m), 2,46 (2H, dt, $J=3,1, 7,6$ Hz), 2,09 (2H, bs), 1,84 (2H, m), 1,15-1,45 (50H, m), 0,88 (6H, t, $J=6,4$ Hz).

Composto 29

A síntese foi conduzida fazendo reagir a amina A7 com ácido oleico em vez de ácido tetracosanoico na síntese do composto 9 e continuando posteriormente a síntese aplicando a via C. O composto 29 sob a forma do derivado desprotegido foi obtido conduzindo a desprotecção no passo final humidificando o material cru com uma pequena quantidade de tetrahydrofurano e em seguida adicionando-lhe amónia líquida e sódio metálico.

[Dados]

$[\alpha]_D^{24} = +46,6^\circ$ (piridina, $c = 0,17$)

EM: FDMS 728.

IV: (cm^{-1} , KBr)

3400, 2900, 2820, 1640, 1540, 1460, 1060.

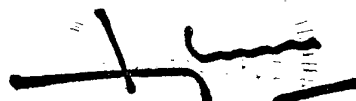
p.f.: 134-136°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

 δ (ppm)

8,52 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 6,54 (1H, bs), 6,45 (1H, bs), 6,35 (1H, bs), 6,15 (1H, bs), 5,44 (3H, m), 4,73 (1H, m), 4,66 (1H, dd, $J=3,7, 9,8$ Hz), 4,33-4,58 (7H, m), 4,27 (1H, m), 2,45 (2H, m), 2,06 (3H, m), 1,75-1,92 (2H, m), 1,55 (1H, m), 1,14-1,42 (48H, m), 0,84 (6H, m).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)



δ (ppm)

173,3 (s), 130,1 (d), 130,1 (d), 102,0 (d), 73,0 (d), 71,8 (d), 71,6 (d), 70,9 (d), 70,4 (d), 69,6 (t), 62,6 (t), 54,9 (d), 36,7 (t), 35,0 (t), 32,0 (t), 32,0 (t), 30,1 (t), 30,0 (t), 29,9 (t), 29,8 (t), 29,7 (t), 29,6 (t), 29,6 (t), 29,5 (t), 29,5 (t), 29,4 (t), 27,4 (t), 26,5 (t), 26,3 (t), 22,9 (t), 14,2 (q).

Composto 35

A síntese foi conduzida fazendo reagir a esfingosina C1 com miristato de p-nitrofenilo em vez de tetracosanoato de p-nitrofenilo na síntese do composto 1 aplicando posteriormente a via C. O composto 29 sob a forma do derivado desprotegido foi obtido conduzindo a desprotecção no passo final humedecendo o material crú com uma pequena quantidade de tetrahydrofurano e adicionando-lhe em seguida amónia líquida e sódio metálico.

[Dados]

$[\alpha]_D^{24} = +48,9^\circ$ (piridina, $c = 0,45$)

EM: FDMS 673.

IV: $(\text{cm}^{-1}, \text{KBr})$

3320, 2920, 2855, 1640, 1545, 1470, 1345, 1150.

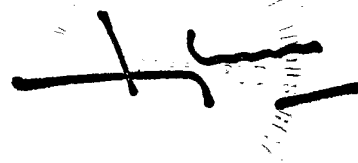
p.f.: 158,0-160,0uC

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27uC)

δ (ppm)

8,46 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 6,59 (1H, m), 6,41 (1H, m), 6,33 (1H, m), 6,00 (2H, bs), 5,46 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 4,85 (2H, m), 4,65 (1H, dd, $J=3,7, 9,8$ Hz), 4,58 (1H, m), 4,53 (1H, t, $J=6,1$ Hz), 4,40-4,50 (4H, m), 4,35 (1H, dd, $J=5,2, 10,1$ Hz), 2,45 (2H, dt, $J=3,1, 7,3$ Hz), 2,08 (2H, m), 1,84 (2H, m), 1,37 (4H, m), 1,20-1,32 (38H, m), 0,88 (6H, t, $J=6,7$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27uC)



δ (ppm)

173,5 (s), 132,4 (d), 132,0 (d), 102,1 (d), 73,0 (d), 71,7 (d), 70,9 (d), 70,6 (d), 69,4 (t), 62,7 (t), 55,1 (d), 36,8 (t), 32,7 (t), 32,1 (t), 30,01 (t), 29,99 (t), 29,96 (t), 29,63 (t), 29,87 (t), 29,83 (t), 29,76 (t), 29,73 (t), 29,6 (t), 26,4 (t), 22,9 (t), 14,3 (q).

(4) Via sintética D

O método específico para sintetizar um composto tendo um grupo hidroxilo em C-4 da base de cadeia longa na fórmula (A) pode ser ilustrado pelo esquema que se segue. Embora o esquema ilustre especificamente o método que se refere ao composto 22, os compostos de acordo com o presente invento incluindo 16-34 exceptuando para 22 e 29 podem também ser sintetizados aplicando o método (síntese do composto 22 (Figs. 10a-10c)).

No esquema atrás mencionado, são utilizadas as abrevia-
turas que se seguem:

EEDQ: 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.

As outras abreviaturas são iguais às indicadas nos
esquemas de reacção prévios.

(i) Síntese do composto D1

O composto D1 pode ser sintetizado aplicando o método
descrito em Agricultural and Biological Chemistry, 54 (3),
663-667, 1990.



(ii) Síntese do composto D3

Ao sal de Wittig (composto D2, 32,07 g) foi adicionado tetrahydrofurano (40 ml), e o recipiente da reação foi expurgado com argão. Foi adicionada uma solução 2N de n-butil lítio em hexano (30 ml), e a mistura foi agitada durante 15 minutos. Uma solução do aldeído (composto D1, 13,18 g) em tetrahydrofurano (20 ml) foi adicionada gota a gota à mistura, a qual foi então deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 15 horas. À mistura da reação foram adicionados metanol (3 ml) seguido por metanol aquoso a 20% (300 ml), e a mistura foi extraída três vezes com n-hexano. Os extractos foram lavados com solução salina e concentrados. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 400 g) fazendo-se a eluição com hexano-acetato de etilo (9:1) proporcionou um álcool (composto D3) numa quantidade de 9,31 g (rendimento, 51,9%).

Dados do composto D3

$[\alpha]_D^{24} = -38,2^\circ$ (CHCl₃r, $c = 1,0$)

EM: FDMS 573, 301.

RMN: ¹H (500 MHz, CDCl₃; 27uC)

δ (ppm)

7,20-7,35 (15H, m), 5,72 (1H, m), 5,46 (1H, bt, J=9,2 Hz), 4,68 (1H, d, J=11,2 Hz), 4,60 (1H, d, J=11,7 Hz), 4,47-4,52 (3H, m), 4,44 (1H, dd, J=5,5, 9,8 Hz), 4,33 (1H, d, J=11,7 Hz), 4,08 (1H, m), 3,56 (1H, dd, J=2,4, 5,5 Hz), 3,51 (2H, d, J=6,1 Hz), 3,01 (1H, d, J=5,5 Hz), 1,85-2,01 (2H, m), 1,17-1,36 (18H, m), 0,88 (3H, t, J=6,7 Hz).

(iii) Síntese do composto D4

A uma solução do álcool (composto D3, 9,31 g) em tetrahydrofurano (30 ml) foi adicionado paládio sobre carvão a

10% (0,53 g). Depois do recipiente da reacção ser expurgado com hidrogénio, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas, sendo então filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado para dar origem a um produto reduzido (composto D4) numa quantidade de 9,34 g (rendimento, quantitativamente).

Dados do composto D4

$[\alpha]_D^{24} = -35,1^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,5$)

EM: FDMS 575.

RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27uC)

δ (ppm)

7,22-7,34 (15H, m), 4,69 (1H, d, $J=11,6$ Hz), 4,65 (1H, d, $J=11,6$ Hz), 4,55 (1H, d, $J=11,0$ Hz), 4,52 (1H, d, $J=11,6$ Hz), 4,50 (1H, d, $J=11,0$ Hz), 4,48 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 4,04 (1H, m), 3,68 (1H, m), 3,61 (1H, m), 3,54 (2H, m), 3,17 (1H, d, $J=4,9$ Hz), 1,85 (3H, m), 1,65 (2H, m), 1,56 (1H, m), 1,41 (1H, m), 1.16-1,35 (17H, m), 0,88 (3H, t, $J=7,3$ Hz).

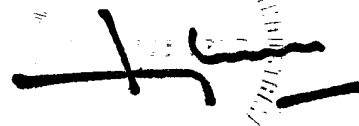
(iv) Síntese do composto D5

A uma solução do produto reduzido (composto D4, 9,34 g) em piridina (70 ml) foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (2,5 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, sendo então concentrada. Depois do cloreto ácido residual ter sido destilado azeotrópicamente com tolueno, o resíduo foi misturado com éter dietílico e lavado com solução salina. A camada orgânica foi concentrada e purificada sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 500 g, hexano-acetato de etilo (9:1)) para dar origem a um derivado mesilo (composto D5) numa quantidade de 9,74 g (rendimento, 91,8%).

Dados do composto D5

$[\alpha]_D^{24} = +6,5^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1,0$)

EM: FDMS 653.



RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27uC)

δ (ppm)

7,25-7,38 (15H, m), 4,91 (1H, dt, $J=3,9, 5,6$ Hz), 4,76 (1H, d, $J=11,2$ Hz), 4,62 (1H, d, $J=11,2$ Hz), 4,58 (1H, d, $J=11,5$ Hz), 4,55 (1H, d, $J=11,7$ Hz), 4,48 (1H, d, $J=11,2$ Hz), 4,48 (1H, d, $J=11,7$ Hz), 3,89 (1H, t, $J=4,9$ Hz), 3,67-3,76 (2H, m), 3,61 (1H, m), 2,91 (3H, s), 1,72 (1H, m), 1,54 (1H, m), 1,41 (1H, m), 1,16-1,35 (21H, m), 0,88 (3H, t, $J=7,3$ Hz).

(v) Síntese do composto D6

À solução do derivado de mesilo (composto D5, 9,74 g) em dimetilformamida (100 ml) foi adicionada azida de sódio (9,70 g), e a mistura foi agitada a 120°C durante 16 horas, sendo então concentrada, misturada com acetato de etilo e lavada com água e solução salina. A camada orgânica foi concentrada e purificada sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 200 g, hexano-acetato de etilo (98:2)) para dar origem a um derivado da azida (composto D6) numa quantidade de 6,75 g (rendimento, 75,4%).

dados do composto D6

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} = +8,2^\circ$ (CHClF_3 , $c = 1,0$)

EM: FDMS 600, 573, 450.

RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27uC)

δ (ppm)

7,25-7,40 (15H, m), 4,69 (1H, d, $J=11,2$ Hz), 4,60 (1H, d, $J=11,2$ Hz), 4,55 (1H, d, $J=11,2$ Hz), 4,48-4,53 (3H, m), 3,75-3,81 (2H, m), 3,65-3,72 (2H, m), 3,60 (1H, dt, $J=3,7, 7,3$ Hz), 1,66 (1H, m), 1,56 (1H, m), 1,41 (1H, m), 1,19-1,36 (21H, m), 0,88 (3H, t, $J=6,7$ Hz).

(vi) Síntese do composto D7

À solução do derivado azida (composto D6, 605,5 mg) em tetrahydrofurano (6 ml) foi adicionado paládio sobre carvão a 10% (60 mg). Depois do recipiente da reacção ser expurgado com hidrogénio, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas, filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado e purificado sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 30 g, hexano-acetato de etilo (7:3)) para dar origem a uma amina (composto D7) numa quantidade de 459,9 mg (rendimento, 79,4%).

Dados do composto D7

$[\alpha]_D^{24} = -7,0^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,5$)

EM: FDMS 574.

RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27uC)

δ (ppm)

7,23-7,36 (15H, m), 4,74 (1H, d, $J=11,2$ Hz), 4,63 (1H, d, $J=11,5$ Hz), 4,53 (1H, d, $J=11,5$ Hz), 4,52 (1H, d, $J=11,5$ Hz), 4,49 (2H, d, $J=1,8$ Hz), 3,71 (2H, m), 3,57 (1H, dd, $J=3,7, 6,7$ Hz), 3,49 (1H, m), 3,16 (1H, m), 1,82 (1H, m), 1,69 (1H, m), 1,58 (1H, m), 1,49 (1H, m), 1,20-1,35 (20H, bs), 0,88 (3H, t, $J=7,3$ Hz).

(vii) Síntese do composto D8

Ácido (R)-2-acetoxitetracosanoico (composto D8) é obtido, por exemplo, por reacção de (R)-2-alfa-hidroxitetracosanoico que é sintetizado aplicando o método descrito em Agricultural and Biological Chemistry, 54 (12), 3337-3338, 1990 com anidrido acético em piridina.

Dados do composto D8

$[\alpha]_D^{20} = +8,5^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1,0$)

(viii) Síntese do composto D9

A amina (composto D7, 153,3 mg) e ácido (R)-2-acetoxi-tetracosanoico (composto D8, 113,8 mg) foram dissolvidos em tetrahydrofurano (4 ml), e 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidro-quinolina (EEDQ, 99,0 mg) foi adicionada à solução. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 60 horas, sendo então concentrada e purificada sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 10 g, hexano-acetato de etilo (9:1)) para dar origem a benzilceramida (composto D9) numa quantidade de 205,6 mg (rendimento, 78,3%).

Dados do composto D9

$[\alpha]_D^{23} = +2,1^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,6$)

EM: FDMS 983.

RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27uC)

δ (ppm)

7,22-7,36 (15H, m), 6,50 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 5,05 (1H, dd, $J=4,9$, 7,3 Hz), 4,82 (1H, d, $J=11,6$ Hz), 4,62 (1H, d, $J=11,6$ Hz), 4,55 (1H, d, $J=11,6$ Hz), 4,52 (1H, d, $J=11,6$ Hz), 4,42 (2H, s), 4,23 (1H, m), 3,84 (2H, m), 3,51 (1H, m), 3,48 (1H, dd, $J=3,7$, 9,8 Hz), 1,98 (3H, s), 1,60-1,82 (2H, m), 1,50 (1H, m), 1,20-1,35 (63H, m), 0,88 (6H, t, $J=7,3$ Hz).

(ix) Síntese do composto D10

À solução de benzilceramida (composto D9, 317,7 mg) em tetrahydrofuran-n-propanol (1:1) (6 ml) foram adicionados paládio sobre carvão a 10% (167,4 mg) e ácido fórmico (0,6 ml). Depois do recipiente da reacção ser expurgado com hidrogénio, a mistura foi agitada a 40°C durante 5 horas. A mistura da reacção foi diluída com clorofórmio (10 ml), filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica

(Wako Gel C-200, 15 g) fazendo-se a eluição com clorofórmio-metanol (98:2) proporcionou uma ceramida (composto D10) numa quantidade de 191,6 mg (rendimento, 83,2%).

Dados do composto D10

$[\alpha]_D^{23} = +6,0^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,1$)

EM: FDMS 713.

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,63 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 6,56 (2H, m), 6,13 (1H, bd, $J=5,7$ Hz), 5,54 (1H, dd, $J=5,5, 7,3$ Hz), 5,07 (1H, m), 4,47 (1H, m), 4,43 (1H, m), 4,38 (1H, m), 4,28 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,07 (2H, m), 2,04 (3H, s), 1,90 (2H, m), 1,68 (1H, m), 1,15-1,60 (60H, m), 0,85 (6H, t, $J=6,7$ Hz).

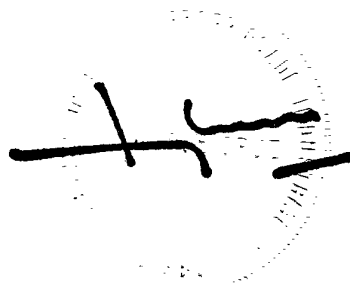
(x) Síntese do composto D11

À solução da ceramida (composto D10, 99,7 mg) em piridina (3 ml) foram adicionados cloreto de trifenilmetilo (390,3 mg) e 4-dimetilaminopiridina (5,0 mg), e a mistura foi agitada a 60°C durante 3 horas. Depois de diluída com clorofórmio (30 ml), a mistura foi lavada com solução salina e concentrada. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 5g) fazendo-se a eluição com clorofórmio proporcionou um derivado tritilo (composto D11) numa quantidade de 111,7 mg (rendimento 83,6%).

Dados do composto D11

$[\alpha]_D^{23} = -13,3^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,1$)

RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27°C)

 δ (ppm)

7,21-7,40 (15H, m), 6,89 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 5,21 (1H, dd, $J=5,1, 6,6$ Hz), 4,27 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,43 (1H, dd, $J=3,2, 7,1$ Hz), 3,36 (1H, dd, $J=4,2, 7,1$ Hz), 3,34 (1H, m), 3,01 (1H, m), 2,08 (1H, m), 2,05 (3H, s), 1,85 (1H, m), 1,75 (1H, m), 1,68 (1H, m), 1,10-1,50 (62H, m), 0,88 (6H, t, $J=7,3$ Hz).

(xi) Síntese do composto D12

À solução do derivado tritilo (composto D11, 166,5 mg) em piridina (3 ml) foram adicionados cloreto de benzoilo (0,18 ml) e 4-dimetilaminopiridina (5,0 mg). Depois de agitação à temperatura ambiente durante 16 horas, a mistura foi diluída com solução salina, extraída com clorofórmio e concentrada. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 15 g) fazendo-se a eluição com hexano-acetato de etilo (95:5) proporcionou um derivado benzoilo (composto D12) numa quantidade de 193,9 mg (rendimento de 95,6%).

Dados do composto D12

$[\alpha]_D^{23} = +7,3^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,5$)

EM: FDMS 1162, 920.

RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27°C)

 δ (ppm)

7,04-8,16 (25H, m), 5,91 (1H, dd, $J=2,4, 9,0$ Hz), 5,45 (1H, dt, $J=2,9, 9,8$ Hz), 5,37 (1H, t, $J=7,3$ Hz), 4,68 (1H, m), 3,34 (1H, dd, $J=3,7, 9,8$ Hz), 3,26 (1H, dd, $J=2,9, 9,8$ Hz), 2,02 (3H, s), 1,12-2,02 (66H, m), 0,87 (6H, m).

(xii) Síntese do composto D13

À solução de derivado de benzoilo (composto D12, 193,9 mg) numa solução de cloreto de metileno-metanol (2:1) (3 ml) foi adicionado ácido p-tolunossulfônico monohidrato (63,4 mg). Após

agitação à temperatura ambiente durante 1,5 horas, a mistura foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo e lavado com carbonato de sódio e hidrogénio aquoso e solução salina, sendo então concentrado. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 15 g) fazendo-se a eluição com hexano-acetato de etilo (8:2) proporcionou um álcool (composto D13) numa quantidade de 113,1 mg (rendimento, 73,7%).

Dados do composto D13

$[\alpha]_D^{23} = +27,3^\circ$ (CHCl₃r, c = 0,1)

EM: FDMS 921.

RMN: ¹H (500 MHz, CDCl₃; 27°C)

δ (ppm)

8,06 (2H, d, J=7,3 Hz), 7,96 (2H, d, J=7,3 Hz), 7,64 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,54 (1H, t, J=7,6 Hz), 7,50 (2H, t, J=7,9 Hz), 7,39 (2H, t, J=7,9 Hz), 7,06 (1H, d, J=9,2 Hz), 5,48 (1H, dd, J=2,4, 9,1 Hz), 5,38 (1H, dt, J=3,1, 9,8 Hz), 5,19 (1H, t, J=6,1 Hz), 4,37 (1H, m), 3,57-3,68 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,02 (2H, m), 1,92 (2H, m), 1,16-1,50 (62H, m), 0,88 (6H, m).

(xiii) Síntese do composto D14

À solução do álcool (composto D13, 113,1 mg) em tetra-hidrofurano (2 ml) foram adicionados cloreto estanhoso (54,8 mg), perclorato de prata (59,9 mg) e Crivos Moleculares 4A em pó (500 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Depois da mistura ser arrefecida até -10°C, foi adicionada uma solução de fluoreto de benzilgalactosilo (composto A13, 313,4 mg) em tetrahidrofurano (2 ml). Deixou-se a mistura resultante aquecer até à temperatura ambiente, ser agitada durante 2 horas, sendo então diluída com acetona, filtrada através de celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi suspenso em acetato de etilo, lavado com solução

salina e concentrado. A purificação numa coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 10 g) fazendo-se a eluição com hexano-acetato de etilo (19:1) proporcionou um α -galactosido (composto D14) numa quantidade de 148,0 mg (rendimento, 83,5%).

Dados do composto D14

$[\alpha]_D^{23} = +21,0^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,1$)

EM: FDMS 1443.

RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27°C)

δ (ppm)

8,03 (2H, d, $J=7,9$ Hz), 7,90 (2H, d, $J=7,9$ Hz), 7,73 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,59 (1H, t, $J=6,4$ Hz), 7,50 (1H, t, $J=6,4$ Hz), 7,45 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 7,15-7,40 (22H, m), 5,78 (1H, dd, $J=2,6, 9,8$ Hz), 5,40 (1H, m), 5,10 (1H, dd, $J=5,2, 7,6$ Hz), 4,88 (1H, d, $J=11,3$ Hz), 4,53-4,76 (7H, m), 4,48 (1H, d, $J=11,8$ Hz), 4,40 (1H, d, $J=11,8$ Hz), 4,09 (1H, t, $J=7,2$ Hz), 3,99 (1H, dd, $J=3,3, 10,4$ Hz), 3,93 (1H, m), 3,90 (1H, m), 3,82 (1H, dd, $J=2,4$ Hz), 3,59 (1H, dd, $J=2,3, 12,1$ Hz), 3,53 (1H, dd, $J=6,4, 8,9$ Hz), 3,45 (1H, dd, $J=6,7, 9,2$ Hz), 2,44 (1H, bs), 2,02 (3H, s), 1,89 (3H, m), 1,40 (2H, m), 1,10-1,35 (61H, m), 0,88 (6H, m).

(xiv) Síntese do composto D15

À solução do α -galactosido (composto D14, 147,1 mg) em acetato de etilo (3 ml) foi adicionado negro de paládio. Depois do recipiente da reação ser expurgado com hidrogénio, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas, filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado para dar origem a tetraol (composto D15) numa quantidade de 106,6 mg (rendimento, 96,6%).

Dados do composto D15

$[\alpha]_D^{23} = +26,0^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,1$)

EM: FDMS 1083, 921.

RMN: ^1H (500 MHz, CDCl_3 ; 27°C)

δ (ppm)

7,99 (2H, d, $J=7,9$ Hz), 7,90 (2H, d, $J=7,9$ Hz), 7,75 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,60 (1H, t, $J=6,4$ Hz), 7,35 (1H, t, $J=6,4$ Hz), 7,48 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 7,38 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 5,78 (1H, dd, $J=2,4, 9,8$ Hz), 5,26 (1H, m), 5,07 (1H, t, $J=6,7$ Hz), 4,70 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 4,57 (1H, m), 3,98 (1H, bs), 3,90 (1H, m), 3,80-3,90 (3H, m), 3,78 (1H, m), 3,70 (1H, m), 3,65 (1H, bd, $J=10,4$ Hz), 3,46 (2H, m), 3,13 (1H, bs), 2,78 (1H, m), 2,18 (3H, s), 1,81-1,95 (4H, m), 1,41 (2H, m), 1,16-1,35 (60H, m), 0,88 (6H, m).

(xv) Síntese do composto 22

À solução do tetraol (composto D15, 105,5 mg) em metanol (5 ml) foi adicionada lentamente uma solução metanólica 1N de metóxido de sódio (2 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Uma resina permutadora de catiões (Dowex 50W, X8, fabricada por Dow Chemical Company) foi adicionada a fim de neutralizar a mistura, e a mistura resultante foi filtrada. Os sólidos removidos foram lavados suficientemente com uma solução de clorofórmio-metanol (1:1). O extracto foi combinado com o filtrado, e concentrado. A purificação sobre uma coluna de gel de sílica (Wako Gel C-200, 5 g) fazendo-se a eluição com clorofórmio-metanol-água (90:10:1) proporcionou um cerebrosido (composto 22) numa quantidade de 66,7 mg (rendimento, 82,2%).

Dados do composto 22

Os vários dados do composto 22 estavam de acordo com os do produto obtido a partir do material natural (Exemplo 1-A).

Os compostos (16-21, 23-28, 30-33) foram sintetizados utilizando vários ácidos carboxílicos ou combinando uma série de sais de Wittig aplicando o método para sintetizar o composto 22 (reacção via D). Exemplos sintéticos destes compostos são aqui ilustrados.

Composto 16

O aldeído D1 foi feito reagir com brometo de tridecanotrifenílfosfônio em vez do sal de Wittig na síntese do composto 22. A síntese foi ainda conduzida aplicando a via D. A amina obtida reduzindo um grupo azida foi feita reagir com ácido tetracosanoico em vez de ácido (r)-2-acetoxitetracosanoico D8, e o processo sintético foi seguido aplicando a via D a fim de se obter o composto 16.

[Dados]

$[\alpha]_D^{24} = +28,2^\circ$ (piridina, $c = 0,27$)

EM: FDMS 831.

IV: $(\text{cm}^{-1}, \text{KBr})$

3350, 2920, 2850, 1640, 1540, 1465.

p.f.: 146-147°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,45 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 5,55 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 5,24 (1H, m), 4,64 (2H, m), 4,52 (1H, m), 4,48 (1H, m), 4,38 (4H, m), 4,28 (2H, bs), 2,41 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 2,24 (1H, m), 1,88 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,64 (1H, m), 1,10-1,45 (62H, m), 0,85 (6H, t, $J=6,7$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

173,2 (s), 101,5 (d), 76,7 (d), 73,0 (d), 72,5 (d), 71,6 (d), 71,0 (d), 70,3 (d), 68,7 (t), 62,7 (t), 51,5 (d), 36,8 (t), 34,3 (t), 32,1 (t), 30,4 (t), 30,1 (t), 30,0 (t), 29,9 (t), 29,9 (t), 29,8 (t), 29,7 (t), 29,6 (t), 26,5 (t), 26,4 (t), 22,9 (t), 14,3 (q).

Composto 17

A amina obtida reduzindo um grupo azida aplicando a via D na síntese do composto 22 foi feito reagir com ácido tetracosanoico em vez de ácido (R)-2-acetoxitetracosanoico D8, e o processo sintético foi seguido aplicando a via D a fim de se obter o composto 17.

[Dados]

$[\alpha]_D^{23} = +42,4^\circ$ (piridina, $c = 0,8$)

EM: FDMS 817.

IV: $(\text{cm}^{-1}, \text{KBr})$

3400, 2950, 2870, 1645, 1535, 1475, 1080.

p.f.: 166-168°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,43 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 5,55 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 5,23 (1H, m), 4,64 (1H, dd, $J=5,5, 10,4$ Hz), 4,62 (1H, dd, $J=4,3, 10,4$ Hz), 4,52 (1H, m), 4,49 (1H, bt, $J=6,1$ Hz), 4,33-4,42 (4H, m), 4,30 (2H, m), 2,42 (2H, dd, $J=6,7, 7,3$ Hz), 2,26 (1H, m), 1,86 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,65 (1H, m), 1,16-1,46 (60H, m), 0,85 (6H, t, $J=6,7$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)



δ (ppm)

173,2 (s), 101,5 (d), 76,7 (d), 73,0 (d), 72,4 (d), 71,5 (d), 70,9 (d), 70,2 (d), 68,6 (t), 62,6 (t), 51,4 (d), 36,7 (t), 34,3 (t), 32,1 (t), 30,3 (t), 30,1 (t), 30,0 (t), 29,9 (t), 29,8 (t), 29,8 (t), 29,7 (t), 29,7 (t), 29,5 (t), 26,4 (t), 26,3 (t), 22,9 (t), 14,2 (q).

Composto 18

O aldeído D1 foi feito reagir com brometo de decano-trifenilfosfônio em vez do sal de Wittig na síntese do composto 22. O processo sintético subsequente foi seguido aplicando a via D. A amina obtida por redução do grupo azida foi feita reagir com ácido tetracosanoico em vez de ácido (R)-2-acetoxitetracosanoico D8, e os passos subsequentes foram seguidos aplicando a via D a fim de se obter o composto 18.

[Dados]

$[\alpha]_D^{24} = +30,0^\circ$ (piridina, $c = 0,2$)

EM: FDMS 789.

IV: (cm^{-1} , KBr)

3350, 2920, 2840, 1640, 1540, 1465.

p.f.: 154-155°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,45 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 5,55 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 5,24 (1H, m), 4,64 (2H, m), 4,53 (1H, m), 4,49 (1H, m), 4,39 (4H, m), 4,30 (2H, bs), 2,42 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 2,25 (1H, m), 1,88 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,64 (1H, m), 1,15-1,45 (56H, m), 0,85 & 0,84 (cada 3H, t, $J=7,3$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

173,3 (s), 101,5 (d), 76,7 (d), 73,0 (d), 72,5 (d), 71,6 (d), 71,0 (d), 70,3 (d), 68,7 (t), 62,7 (t), 51,5 (d), 36,8 (t), 34,3 (t), 32,1 (t), 30,3 (t), 29,6-30,1 26,5 (t), 26,4 (t), 22,9 (t), 14,3 (q).

Composto 19

O aldeído D1 foi feito reagir com brometo de hexanotri-fenilfosfônio em vez do sal de Wittig na síntese do composto 22. O processo sintético subsequente foi seguido aplicando a via D. A amina obtida reduzindo o grupo azida foi feita reagir com ácido tetracosanoico em vez de ácido (R)-2-acetoxitetracosanoico D8, e os passos subsequentes foram seguidos aplicando a via D a fim de se obter o composto 19.

[Dados]

EM: FDMS 732.

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

 δ (ppm)

8,45 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 6,97 (1H, bs), 6,62 (1H, bs), 6,52 (1H, m), 6,43 (1H, bs), 6,29 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 6,06 (1H, bs), 5,58 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 5,26 (1H, m), 4,66-4,68 (2H, m), 4,55 (1H, bs), 4,51 (1H, m), 4,38-4,42 (4H, m), 4,30 (1H, bs), 2,44 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 1,80-1,88 (4H, m), 1,19-1,59 (50H, m), 0,88 & 0,81 (cada 3H, t, $J=6,7$ Hz).

Composto 20

A síntese foi conduzida aplicando a via D na síntese do composto 22. A amina obtida reduzindo o grupo azida foi feita

reagir com ácido hexacosanoico em vez de ácido (R)-2-acetoxite-tracosanoico D8, e os passos subsequentes foram seguidos aplicando a via D a fim de se obter o composto 20.

[Dados]

$[\alpha]_D^{25} = +37,7^\circ$ (piridina, $c = 0,97$)

EM: FDMS 845.

IV: $(\text{cm}^{-1}, \text{KBr})$

3380, 2920, 2840, 1635, 1545, 1465, 1065.

p.f.: 156-158°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,46 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 6,42 (1H, m), 6,09 (1H, m), 5,57 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 5,26 (1H, m), 4,66 (1H, m), 4,55 (1H, m), 4,51 (1H, t, $J=5,8$ Hz), 4,41 (4H, m), 4,32 (2H, m), 2,44 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,28 (1H, m), 1,90 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,68 (1H, m), 1,15-1,45 (64H, m), 0,88 (6H, t, $J=6,7$ Hz).

^{13}C (125, MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

173,2 (s), 101,5 (d), 76,7 (d), 73,0 (d), 72,5 (d), 71,6 (d), 71,0 (d), 70,3 (d), 68,7 (t), 62,7 (t), 51,5 (d), 36,8 (t), 34,4 (t), 32,1 (t), 30,4 (t), 30,1 (t), 30,03 (t), 29,99 (t), 29,93 (t), 29,87 (t), 29,81 (t), 29,76 (t), 29,6 (t), 26,5 (t), 26,4 (t), 22,9 (t), 14,3 (q).

Composto 21

O aldeído D1 foi feito reagir com brometo de decanotri-fenilfosfônio em vez do sal de Wittig D1 na síntese do composto 22. O subsequente processo sintético foi seguido aplicando a via D a fim de se obter o composto 21.

[Dados]

EM: FDMS 847.

IV: (cm^{-1} , KBr)

3400, 2950, 2870, 1645, 1535, 1475, 1080.

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,50 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 5,59 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 5,27 (1H, m), 4,64 (2H, m), 4,58 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,48 (2H, m), 4,30-4,42 (4H, m), 4,27 (1H, m), 2,29 (1H, m), 1,98 (1H, m), 1,87 (2H, m), 1,74 (1H, m), 1,67 (2H, m), 1,15-1,46 (60H, m), 0,84 (6H, t, $J=6,7$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

174,9 (s), 101,2 (d), 76,5 (d), 73,0 (d), 72,4 (d), 72,3 (d), 71,6 (d), 70,9 (d), 70,1 (d), 68,1 (t), 62,6 (t), 50,4 (d), 35,5 (t), 34,4 (t), 32,1 (t), 30,3 (t), 30,1 (t), 30,0 (t), 29,9 (t), 29,5 (t), 26,4 (t), 25,8 (t), 22,9 (t), 14,2 (q).

Composto 23

O aldeído D1 foi feito reagir com brometo de decano-trifenilfosfônio em vez do sal de Wittig D2 na síntese do composto 22. O processo sintético subsequente foi seguido aplicando a via D para se obter o composto 23.

[Dados]

$[\alpha]_D^{24} = +59,2^\circ$ (piridina, $c = 0,1$)

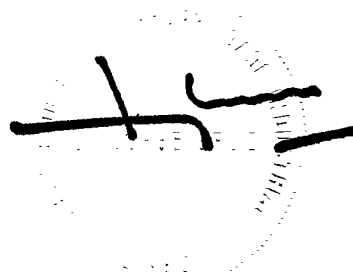
EM: FDMS 805.

IV: (cm^{-1} , KBr)

3400, 2950, 2870, 1645, 1535, 1475, 1080.

p.f.: 193-194°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)



δ (ppm)

8,50 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 5,59 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 5,28 (1H, m), 4,64 (2H, m), 4,58 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,48 (2H, m), 4,30-4,42 (4H, m), 4,27 (1H, m), 2,29 (1H, m), 2,18 (1H, m), 1,98 (1H, m), 1,87 (2H, m), 1,74 (1H, m), 1,66 (2H, m), 1,15-1,46 (54H, m), 0,84 (6H, t, $J=6,7$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

174,9 (s), 101,2 (d), 76,5 (d), 73,0 (d), 72,4 (d), 72,3 (d), 71,6 (d), 70,9 (d), 70,1 (d), 68,1 (t), 62,6 (t), 50,4 (d), 35,5 (t), 34,4 (t), 32,1 (t), 30,3 (t), 30,1 (t), 30,0 (t), 29,9 (t), 29,5 (t), 26,4 (t), 25,8 (t), 22,9 (t), 14,2 (q).

Composto 24

O aldeído D1 foi feito reagir com brometo de hexano-trifenilfosfônio em vez do sal de Wittig D2 na síntese do composto 22. O processo sintético subsequente foi seguido aplicando a via D para se obter o composto 24.

[Dados]

$[\alpha]_D^{23} = +67,1^\circ$ (piridina, $c = 1,32$)

EM: FDMS 749.

IV: (cm^{-1} , KBr)

3300, 2870, 2800, 1630, 1605, 1515, 1455, 1060.

p.f.: 145-147°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,50 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 6,70 (2H, bd, $J=6,1$ Hz), 6,53 (1H, bs), 6,31 (1H, bs), 6,08 (1H, bs), 5,61 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 5,29 (1H, m), 4,64-4,67 (2H, m), 4,59 (1H, m), 4,54 (1H, m), 4,47-4,51 (2H, m), 4,32-4,43 (4H, m), 4,26 (1H, m), 1,64-2,27 (4H, m), 1,20-1,40 (50H, m), 0,87 & 0,82 (cada 3H, t, $J=6,7$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

175,0 (s), 101,2 (d), 76,5 (d), 73,0 (d), 72,4 (d), 72,3 (d), 71,6 (d), 70,9 (d), 70,1 (d), 68,1 (t), 62,6 (t), 50,4 (d), 35,5 (t), 34,4 (t), 32,0 (t), 30,2 (t), 29,9 (t), 29,8 (t), 29,7 (t), 29,5 (t), 26,3 (t), 25,8 (t), 22,9 (t), 22,8 (t), 14,21 (q), 14,18 (q).

Composto 25

O aldeído D1 foi feito reagir com brometo de tridecanotrifetilfosfônio em vez do sal de Wittig D2 na síntese do composto 22. O processo sintético subsequente foi seguido aplicando a via D, e a amina obtida reduzindo o grupo azida foi feita reagir com ácido (R)-2-acetoxihexacosanoico em vez de ácido (R)-2-acetoxitetraacosanoico D8 com o subsequente processo sintético aplicando a via D para dar origem ao composto 25.

[Dados]

$[\alpha]_D^{23} = +45,2^\circ$ (piridina $c = 1,0$)

EM: FDMS 875.

IV: (cm^{-1} , KBr)

3400, 2950, 2870, 1645, 1535, 1475, 1080.

p.f.: 198-199°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,49 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 7,53 (1H, bs), 7,02 (1H, bs), 6,70 (1H, d, $J=6,1$ Hz), 6,65 (1H, bs), 6,53 (1H, bs), 6,30 (1H, bs), 6,08 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 5,57 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 5,26 (1H, m), 4,62 (2H, dd, $J=4,9, 10,4$ Hz), 4,58 (1H, m), 4,51 (1H, bs), 4,46 (2H, m), 4,28-4,41 (4H, m), 4,26 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,17 (1H, m), 1,98 (1H, m), 1,87 (2H, m), 1,74 (1H, m), 1,66 (2H, m), 1,16-1,46 (64H, m), 0,85 (6H, t, $J=6,1$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

 δ (ppm)

175,0 (s), 101,2 (d), 76,5 (d), 73,0 (d), 72,4 (d), 72,3 (d), 71,6 (d), 70,9 (d), 70,1 (d), 68,2 (t), 62,6 (t), 50,5 (d), 35,5 (t), 34,4 (t), 32,1 (t), 30,3 (t), 30,1 (t), 29,9 (t), 29,9 (t), 29,6 (t), 26,4 (t), 25,8 (t), 22,9 (t), 14,2 (q).

Composto 26

O aldeído D1 foi feito reagir com tetradecanotrifenilfosfônio em vez do sal de Wittig D2 na síntese do composto 22. O processo sintético subsequente foi seguido aplicando a via D, e a amina obtida reduzindo o grupo azida foi feita reagir com ácido (R)-2-acetoxihexacosanoico em vez de (R)-2-acetoxitetracosanoico D8 com o subsequente processo sintético aplicando a via D para dar origem ao composto 26.

"Dados"

$[\alpha]_D^{23} = +46,5^\circ$ (piridina, $c = 0,7$)

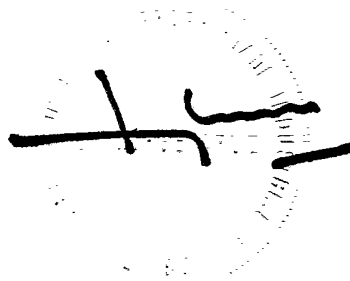
EM: FDMS 889.

IV: (cm^{-1} , KBr)

3400, 2950, 2870, 1645, 1535, 1475, 1080.

p.f.: 205-206°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)



δ (ppm)

8,50 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 7,56 (1H, bs), 7,04 (1H, bs), 6,71 (1H, d, $J=6,7$ Hz), 6,66 (1H, bs), 6,54 (1H, bs), 6,32 (1H, bs), 6,10 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 5,58 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 5,27 (1H, m), 4,63 (2H, m), 4,58 (1H, m), 4,52 (1H, bs), 4,47 (2H, m), 4,28-4,41 (4H, m), 4,27 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,18 (1H, m), 1,99 (1H, m), 1,88 (2H, m), 1,74 (1H, m), 1,66 (2H, m), 1,16-1,46 (66H, m), 0,85 (6H, t, $J=6,7$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

175,0 (s), 101,2 (d), 76,5 (d), 73,0 (d), 72,4 (d), 72,3 (d), 71,6 (d), 70,9 (d), 70,1 (d), 68,1 (t), 62,6 (t), 50,4 (d), 35,5 (t), 34,4 (t), 32,1 (t), 30,3 (t), 30,1 (t), 29,9 (t), 29,9 (t), 29,5 (t), 26,4 (t), 25,8 (t), 22,9 (t), 14,2 (q).

Composto 27

O aldeído D1 foi feito reagir com brometo de heptadecanotrifetilfosfônio em vez do sal de Wittig D2 na síntese do composto 22. O processo sintético subsequente foi seguido aplicando a via D, e a amina obtida reduzindo o grupo azida foi feita reagir com ácido (R)-2-acetoxihexacosanoico em vez de ácido (R)-2-acetoxitetraacosanoico D8 com o processo sintético subsequente aplicando a via D para dar origem ao composto 27.

[Dados]

$[\alpha]_D^{23} = +46,0^\circ$ (piridina, $c = 0,8$)

EM: FDMS 903.

IV: (cm^{-1} , KBr)

3400, 2950, 2870, 1645, 1535, 1475, 1080.

p.f.: 200-201°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm) 8,49 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,54 (1H, bs), 7,02 (1H, bs), 6,69 (1H, d, J=6,7 Hz), 6,66 (1H, bs), 6,53 (1H, bs), 6,30 (1H, bs), 6,08 (1H, d, J=4,9 Hz), 5,57 (1H, d, J=3,7 Hz), 5,25 (1H, m), 4,62 (2H, dd, J=4,9, 10,4 Hz), 4,57 (1H, m), 4,51 (1H, bs), 4,46 (2H, m), 4,28-4,40 (4H, m), 4,26 (1H, m), 2,26 (1H, m), 2,17 (1H, m), 1,98 (1H, m), 1,87 (2H, m), 1,73 (1H, m), 1,65 (2H, m), 1,16-1,46 (68H, m), 0,86 (6H, t, J=6,7 Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

175,0 (s), 101,2 (d), 76,4 (d), 73,0 (d), 72,4 (d), 72,3 (d), 71,5 (d), 70,9 (d), 70,1 (d), 68,1 (t), 62,6 (t), 50,5 (d), 35,5 (t), 34,3 (t), 32,1 (t), 30,3 (t), 30,1 (t), 29,9 (t), 29,6 (t), 26,4 (t), 25,8 (t), 22,9 (t), 14,2 (q).

Como métodos alternativos para sintetizar os compostos 25, 26 e 27, foi utilizado Cerebrin E. Cerebrin E que é tetraol e que é comercializado por Alfred Baker Chemicals ou K&K Laboratories, Inc. foi utilizado em vez do triol D10 na síntese do composto 22. A síntese foi ainda conduzida aplicando a via D a fim de se obter os compostos 25, 26 e 27. Estes compostos foram separados por cromatografia líquida de performance elevada (D-ODS-5, fabricado por K.K. YMC, eluente: 100% metanol, 45°C).

Composto 28

Na síntese do composto 22, foi seguida a via D. A amina obtida reduzindo o grupo azida foi feito reagir com (S)-2-acetoxitetracosanoico em vez de ácido (R)-2-acetoxitetracosanoico D8 com o subsequente processo sintético aplicando a via D para dar origem ao composto 28.

[Dados]

$[\alpha]_D^{23} = +36,8^\circ$ (piridina, $c = 2,0$)

EM: FDMS 833.

IV: (cm^{-1} , KBr)

3400, 2950, 2870, 1645, 1535, 1475, 1080.

p.f.: 174-176°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,55 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 5,61 (1H, d, $J=4,3$ Hz), 5,26 (1H, m), 4,68 (1H, dd, $J=5,5, 10,4$ Hz), 4,63 (1H, dd, $J=3,7, 9,8$ Hz), 4,56 (2H, bs), 4,49 (1H, t, $J=5,5$ Hz), 4,46 (1H, dd, $J=3,7, 9,8$ Hz), 4,38 (2H, m), 4,34 (1H, dd, $J=4,3, 11,0$ Hz), 4,31 (1H, bd, $J=8,6$ Hz), 4,20 (1H, dd, $J=3,7, 7,9$ Hz), 2,26 (1H, m), 2,19 (1H, m), 1,99 (1H, m), 1,84 (2H, m), 1,74 (1H, m), 1,58-1,70 (2H, m), 1,16-1,46 (58H, m), 0,85 (6H, t, $J=6,7$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

175,0 (s), 101,2 (d), 76,7 (d), 73,0 (d), 72,5 (d), 72,4 (d), 71,6 (d), 70,9 (d), 70,1 (d), 68,0 (t), 62,6 (t), 50,5 (d), 35,6 (t), 34,6 (t), 32,1 (t), 30,3 (t), 30,1 (t), 29,9 (t), 29,9 (t), 29,6 (t), 26,3 (t), 25,8 (t), 22,9 (t), 14,2 (q).

Composto 30

O aldeído D1 foi feito reagir com brometo de 11-metil-9-dodecenotrifetilfosfônio em vez do sal de Wittig D2 na síntese do composto 22. O processo sintético subsequente foi seguido pela aplicação da via D, e a amina obtida reduzindo o grupo azida foi feita reagir com ácido (S)-2-acetoxihexacosanoico em vez de ácido (R)-2-acetoxitetraacosanoico D8 com o processo sintético subsequente aplicando a via D para dar origem ao composto 30.

[Dados]

$[\alpha]_D^{25} = +46,2^\circ$ (piridina, $c = 1,0$)

EM: FDMS 847.

IV: (cm^{-1} , KBr)

3400, 3250, 2870, 2810, 1640, 1525, 1455, 1355, 1320, 1275, 1145, 1060.

p.f.: 169,0-171,0°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,57 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 6,64 (2H, m), 6,45 (1H, m), 6,30 (1H, m), 6,11 (2H, m), 5,65 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 5,29 (2H, m), 4,65-4,75 (2H, m), 4,59 (2H, m), 4,51 (2H, m), 4,30-4,45 (4H, m), 4,22 (1H, m), 2,30 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,02 (1H, m), 1,6-2,0 (5H, m), 1,49 (1H, m), 1,15-1,35 (56H, m), 0,89 (3H, t, $J=6,1$ Hz), 0,87 (6H, d, $J=6,1$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

175,0 (s), 101,3 (d), 76,7 (d), 73,0 (d), 72,4 (d), 72,3 (d), 71,6 (d), 70,9 (d), 70,1 (d), 68,0 (t), 62,6 (t), 50,6 (d), 39,2 (t), 35,6 (t), 34,6 (t), 32,1 (t), 30,3 (t), 30,2 (t), 30,1 (t), 30,0 (t), 29,9 (t), 29,6 (t), 28,1 (d), 27,7 (t), 26,3 (t), 25,8 (t), 22,9 (t), 22,7 (q), 14,2 (q).

Composto 31

O aldeído D1 foi feito reagir com brometo de 11-metil-9-dodecenotrifenilfosfônio em vez do sal de Wittig D2 na síntese do composto 22. O subsequente processo sintético foi seguido aplicando a via D, e a amina obtida por redução do grupo azida foi feita reagir com o ácido tetracosanoico em vez de ácido (R)-2-acetoxitetraacosanoico D8 com o processo sintético subsequente aplicando a via D para dar origem ao composto 31.

[Dados]

$[\alpha]_D^{25} = +43,6^\circ$ (piridina, $c = 0,44$)

EM: FDMS 831.

IV: (cm^{-1} , KBr)

3300, 2880, 2810, 1630, 1535, 1455, 1055.

p.f.: 197,0-198,5°C

RMN: ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

8,44 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 5,57 (1H, d, $J=3,7$ Hz), 5,25 (1H, m), 4,63-4,70 (2H, m), 4,54 (1H, d, $J=3,1$ Hz), 4,50 (1H, t, $J=6,1$ Hz), 4,35-4,45 (4H, m), 4,31 (2H, m), 2,44 (2H, y, $J=7,3$ Hz), 2,28 (1H, m), 1,90 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,68 (1H, M), 1,49 (1H, m), 1,2-1,45 (56H, m), 1,15 (2H, m), 0,88 (3H, t, $J=6,7$ Hz), 0,87 (6H, d, $J=6,7$ Hz).

^{13}C (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 27°C)

δ (ppm)

173,2 (s), 101,5 (d), 76,7 (d), 73,0 (d), 72,5 (d), 71,6 (d), 71,0 (d), 70,3 (d), 68,7 (t), 62,7 (t), 51,4 (d), 39,3 (t), 36,8 (t), 34,4 (t), 32,1 (t), 30,4 (t), 30,23 (t), 30,15 (t), 30,03 (t), 30,00 (t), 29,91 (t), 29,87 (t), 29,81 (t), 29,75 (t), 29,6 (d), 28,2 (d), 27,7 (t), 26,5 (t), 26,4 (t), 22,9 (t), 22,8 (q), 14,3 (q).

Exemplo Experimental 2: Actividade anti-tumoral dos compostos do presente invento

Actividade anti-tumoral contra melanoma do ratinho B16 inoculado subcutâneamente.

A experimentação foi realizada com os grupos de 6 fêmeas BDF, ratinhos (com 6 semanas de idade) comprados a Japan SLC Inc., sendo as células de melanoma do ratinho B16 (1×10^6 /rato) inoculadas subcutâneamente na região trazeira dos ratinhos, e a amostra foi administrada intravenosamente numa dose

de 0,1 mg/kg após 1, 5 e 9 dias a partir da inoculação) sendo o dia da inoculação fixado no dia 0). O volume do tumor na hipoderme da região traseira [(diâmetro mais longo x diâmetro mais curto x altura)/2] foi medido nos 8, 12, 16 e 20 dias após a inoculação, e foi determinada a taxa de inibição do crescimento do tumor TICT) de cada amostra. TICT foi calculada a partir da equação que se segue:

$$\text{TICT (\%)} = (1 - T/C) \times 100$$

em que C representa um volume tumoral do grupo de controlo e T representa um volume tumoral do grupo ao qual a amostra foi administrada.

O Quadro 1 indica a TICT máxima durante o período de teste de 20 dias. A este respeito, os vários testes respectivos realizados foram divididos por linhas tracejadas.

Quadro 1

Efeitos inibidores do crescimento tumoral em relação a células de melanoma no ratinho B16

Composto No.	TGIR (%)
31	83,4
14	84,0
23	94,1
24	52,5
30	57,7
21	57,9

Quadro 1 (Cont.)

Composto No.	TGIR (%)
17	58,0
22	82,4
28	76,2
16	65,0
19	80,2
1	91,4
9	71,5
4	78,1
6	73,7
15	61,9
20	73,7
2	53,1
3	56,9
7	18,5
8	22,1
18	66,3
35	63,0
29	79,7
25	92,8
26	72,3
27	92,8
5	92,1
12	41,8
13	28,2
10	76,5
11	55,9
32	73,2
33	76,5
34	88,9

Tal como é indicado no Quadro 1, todos os compostos inibiram o crescimento do tumor.

Exemplo Experimental 3: Actividade imuno-estimuladora dos compostos do presente invento

Reacção de cultura mista com linfocitos

A experimentação foi realizada com as células do baço de ratinho C57BL/6 que tinham sido tratados com mitomicina C (50 $\mu\text{g/ml}$, 30 minutos) como o agente estimulador e com células pancreáticas de ratinho BALB/c como agente de resposta. Estas células pancreáticas foram suspensas até uma concentração de 2×10^6 células/ml com um meio de cultura de 10% FCS RPMI 1640, respectivamente. Estas células (50 $\mu\text{l/recipiente}$) e uma amostra (10 $\mu\text{l/recipiente}$) foram colocadas numa placa de fundo redondo com 96 recipientes e cultivadas durante 42 horas* em condições de 37°C e 5% de CO_2 . Foi adicionada ^3H -timidina (^3H -TdR) numa dose de 0,5 $\mu\text{Ci/recipiente}$. Após 8 horas, as células foram recolhidas e submetidas à medição da fixação de ^3H -TdR por meio de um contador de cintilação líquida.

* As amostras dos compostos 32, 33 e 34 foram cultivadas durante 4 dias.

Quadro 2

Taxa de fixação de ^3H -TdR nas respectivas concentrações da amostra

Concentração simples ($\mu\text{g/ml}$) (Composto)	^3H Taxa de fixação TdR (% de controlo)		
	10^0	10^{-1}	10^{-2}
1	359	151	136
2	329	115	103
3	254	117	110
4	269	158	134
5	473	170	153
6	498	190	187
7	853	576	207
8	297	189	96
9	460	193	176
10	610	381	157
11	128	105	95
12	123	99	104
13	139	106	107
14	289	197	139
15	360	165	144
16	321	176	160
17	410	190	143
18	482	176	138

Quadro 2 (cont.)

Concentração simples ($\mu\text{g/ml}$) (Composto)	³ H-TdR Taxa de fixação (% de controlo)		
	10^0	10^{-1}	10^{-2}
19	345	188	144
20	443	188	192
21	304	149	142
22	414	166	149
23	423	167	143
24	416	167	144
25	230	179	161
26	253	199	193
27	257	181	162
28	357	172	141
29	319	382	215
30	385	156	134
31	398	235	163
32*	-	406	426
33*	-	365	422
34*	-	360	406
35	562	261	247

Tal como é indicado no Quadro 2, todos estes exemplos apresentavam actividades estimuladoras da reacção de cultura mista linfocitária.

Exemplo experimental 4: Citotoxicidade

Células de melanoma B16 que tinham sido preparadas numa concentração de 1×10^5 células/ml e os compostos 1-35 que tinham sido preparados em várias concentrações foram adicionadas a uma microplaca de fundo plano com 96 recipientes numa quantidade de 100 μ l/ recipiente e 10 μ l/ recipiente, respectivamente. Após cultura nas condições de 37°C e 5% de CO₂ durante 42 horas, foi adicionada ³H-TdR numa dose de 0,5 μ Ci/ recipiente. Após mais 8 horas, as células foram recolhidas, e a fixação de ³H-TdR foi medida por meio de um contador de cintilação líquida. Nenhum dos compostos mesmo na concentração final de 10 μ g/ml influenciaram a proliferação das células.

Exemplo Experimental 5: Toxicidade aguda

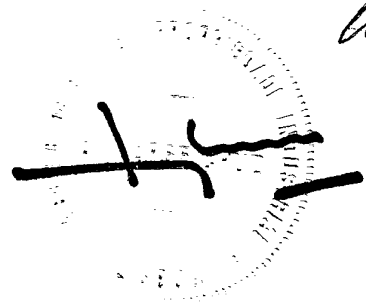
O composto 5 foi administrado uma vez intravenosamente em doses de 0,1, 1,0 e 10 mg/kg aos grupos de 6 ratos machos Crj:CD (com 5 semanas de idade), e os testes de toxicidade foram realizados durante 7 dias após a administração do composto 5.

Consequentemente, mesmo a dose de 10 mg/kg não foi letal para os animais, e não foi observada qualquer anomalia na autopsia, de modo que se pensa que o valor LD₅₀ do composto seja de pelo menos 10 mg/kg.

Lisboa, 28 de Julho de 1992

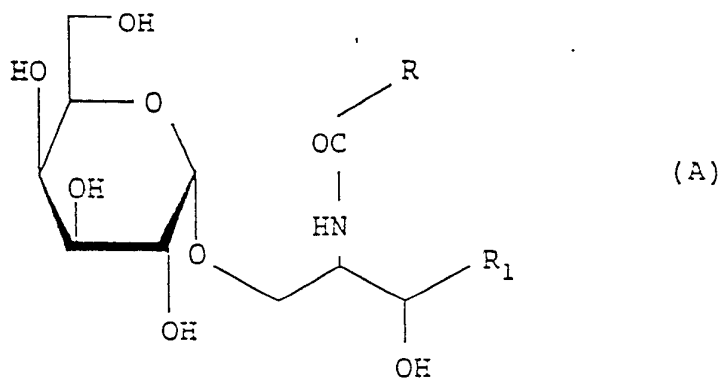

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.ª
1200 LISBOA

W2/26



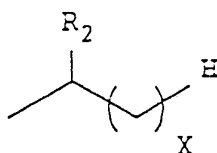
REIVINDICAÇÕES

1ª - Glicosfingolípido caracterizado por ser representado pela fórmula (A):



em que

R representa



onde R_2 representa H ou OH e X indica um número inteiro de 0-26, ou $-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$ e

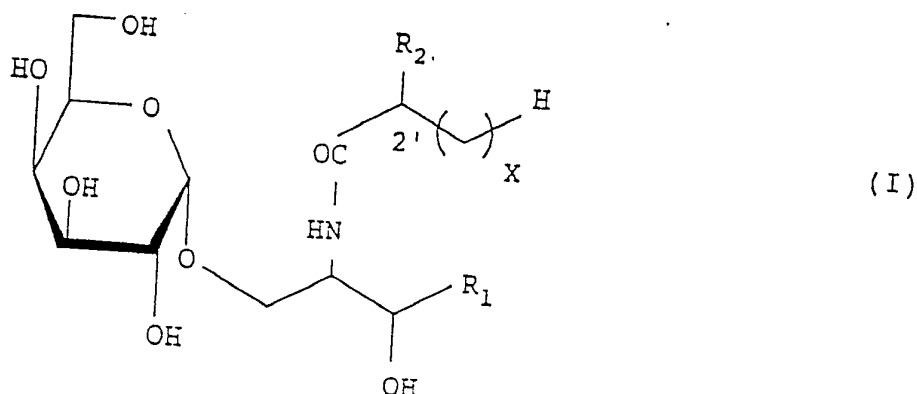
R_1 representa qualquer um dos substituintes definidos pelos (a)-(e) que se seguem:

(a) $-CH_2(CH_2)_yCH_3$,

(b) $-CH(OH)(CH_2)_yCH_3$,

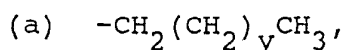
- (c) $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_Y\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 (d) $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_Y\text{CH}_3$, e
 (e) $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_Y\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 em que Y indica um número inteiro 5-17.

2ª - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser representado pela fórmula (I):

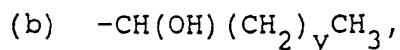


em que

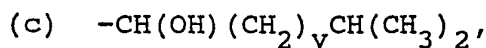
R_1 representa qualquer um dos substituintes definidos por (a)-(e) mais abaixo e R_2 representa H ou OH (X é definido em (a)-(e) que se segue)):



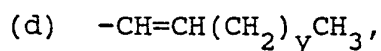
em que quando R_2 representa H, X indica um número inteiro de 0-24 e Y indica um número inteiro de 7-15; quando R_2 representa OH, X indica um número inteiro de 20-24 e Y indica um número inteiro de 11-15;



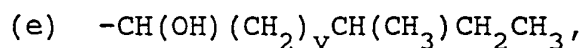
em que quando R_2 representa H, X indica um número inteiro de 18-26 e Y indica um número inteiro de 5-15; quando R_2 representa OH, X indica um número inteiro de 18-26 e Y indica um número inteiro de 5-17;



em que quando R_2 representa H, X indica um número inteiro de 20-24 e Y indica um número inteiro de 9-13; quando R_2 representa OH, X indica um número inteiro de 18-24 e Y indica um número inteiro de 9-13;

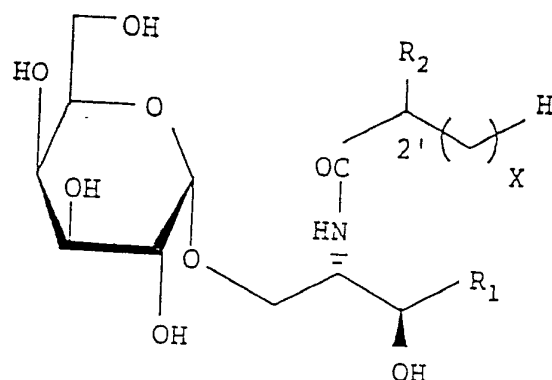


em que quando R_2 representa H, X indica um número inteiro de 10-18 e Y indica um número inteiro de 10-14; e



em que quando R_2 representa OH, X indica um número inteiro de 21-25 e Y indica um número inteiro de 9-13.

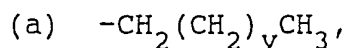
3ª - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por ser representado pela fórmula (II):



(II)

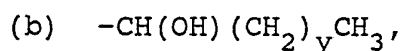
em que

R_1 representa qualquer um dos substituintes definidos por (a)-(e) A SEGUIR e R_2 representa H ou OH (X é definido em (a)-(e) que se segue)):

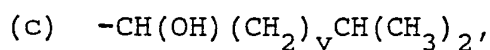


em que quando R_2 representa H, X indica um número inteiro de 0-24 e Y indica um número inteiro de 7-15; quando R_2 representa OH, X

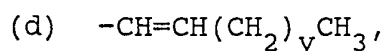
indica um número inteiro de 20-24 e Y indica um número inteiro de 11-15;



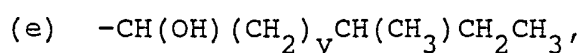
em que quando R_2 representa H, X indica um número inteiro de 18-26 e Y indica um número inteiro de 5-15; quando R_2 representa OH, X indica um número inteiro de 18-26 e Y indica um número inteiro de 5-17;



em que quando R_2 representa H, X indica um número inteiro de 20-24 e Y indica um número inteiro de 9-13; quando R_2 representa OH, X indica um número inteiro de 18-24 e Y indica um número inteiro de 9-13;

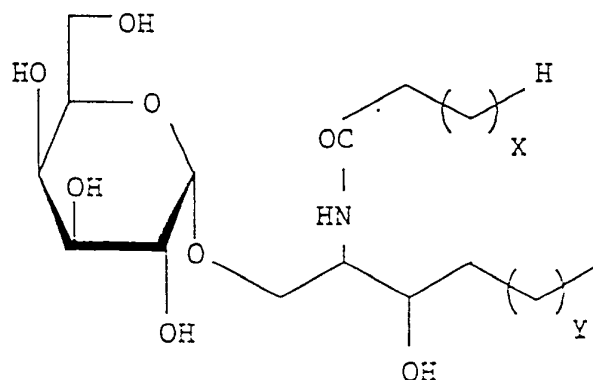


em que quando R_2 representa H, X indica um número inteiro de 10-18 e Y indica um número inteiro de 10-14; e



em que quando R_2 representa OH, X indica um número inteiro de 21-25 e Y indica um número inteiro de 9-13.

4ª - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por ser representado pela fórmula (III):

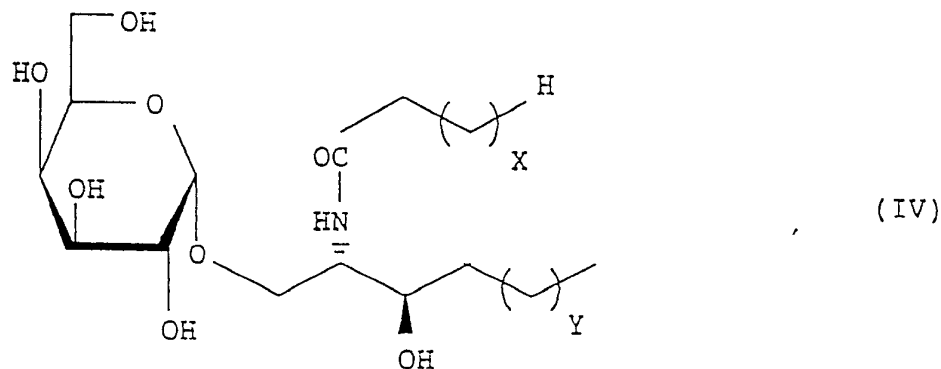


(III)

em que X indica um número inteiro de 0-24 e Y indica um número inteiro de 7-15.

5ª - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por X indicar um número inteiro de 8-22 e Y indicar um número inteiro de 9-13.

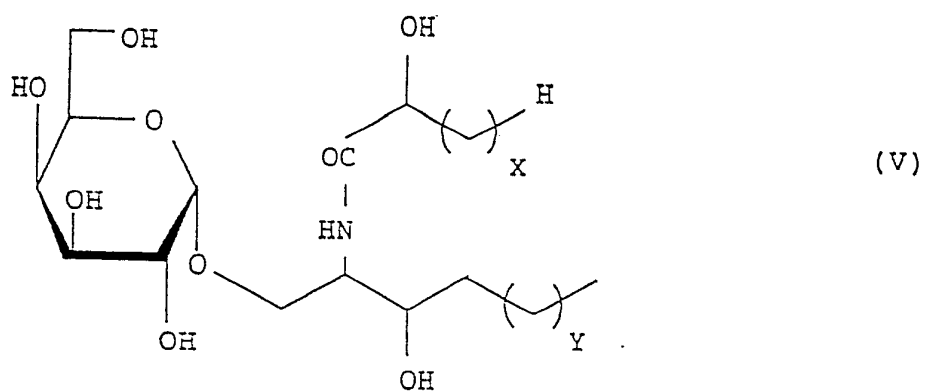
6ª - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por ser representado pela fórmula (IV):



em que X indica um número inteiro de 0-24 e Y indica um número inteiro de 7-15.

7ª - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por X indicar um número inteiro de 8-22 e Y indicar um número inteiro de 9-13.

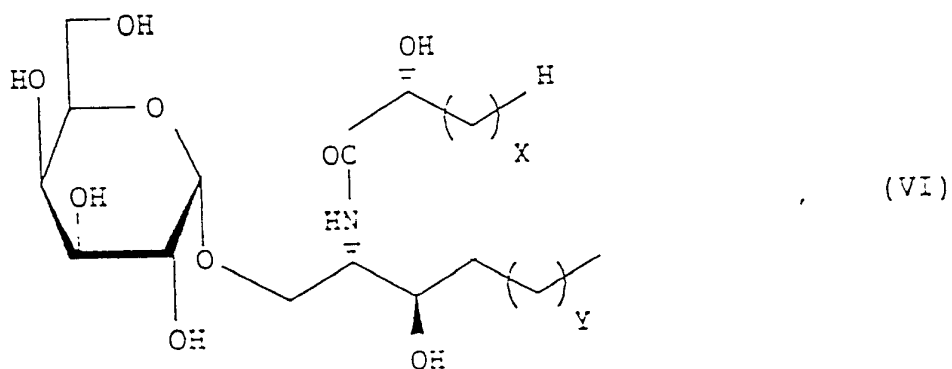
8ª - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por ser representado pela fórmula (V):



em que X indica um número inteiro de 20-24 e Y indica um número inteiro de 11-15.

9^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por X indicar um número inteiro de 21-23 e Y indicar um número inteiro de 12-14.

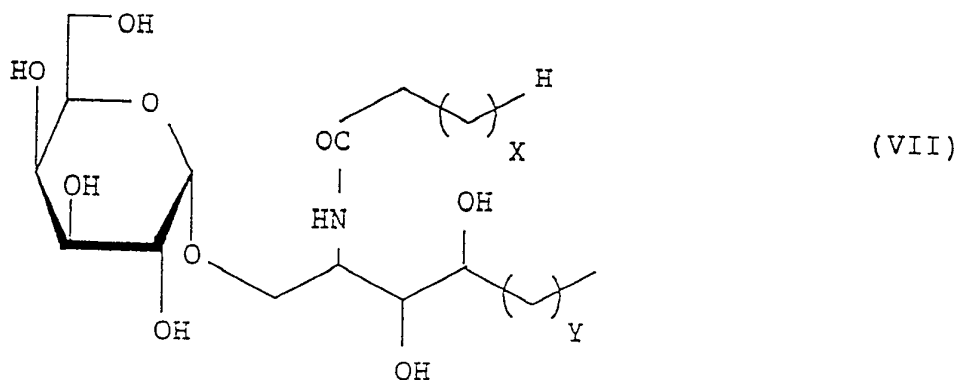
10^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por ser representado pela fórmula (VI):



em que X indica um número inteiro de 20-24 e Y indica um número inteiro de 11-15.

11^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por X indicar um número inteiro de 21-23 e Y indicar um número inteiro de 12-14.

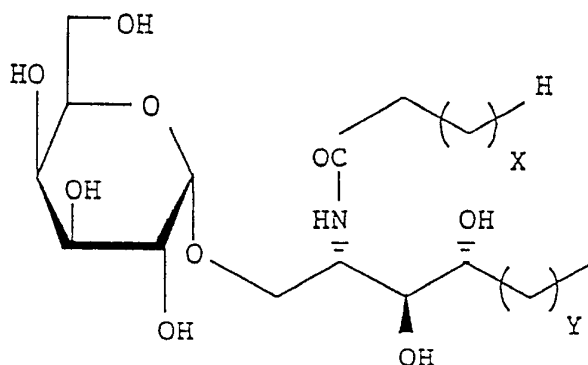
12^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por ser representado pela fórmula (VII):



em que X indica um número inteiro de 18-26 e Y indica um número inteiro de 5-15.

13^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por X indicar um número inteiro de 21-25 e Y indicar um número inteiro de 6-14.

14^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por ser representado pela fórmula (VIII):

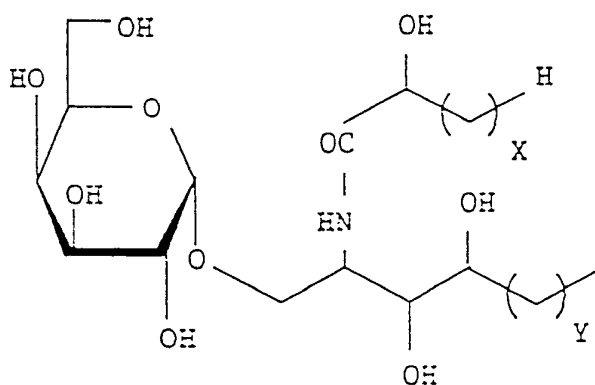


(VIII)

em que X indica um número inteiro de 18-26 e Y indica um número inteiro de 5-15.

15^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por X indicar um número inteiro de 21-25 e Y indicar um número inteiro de 6-14.

16^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por ser representado pela fórmula (IX):

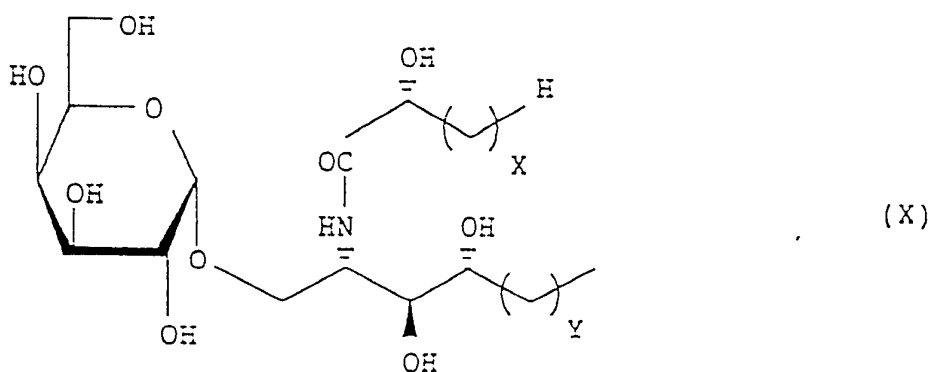


(IX)

em que X indica um número inteiro de 18-26 e Y indica um número inteiro de 5-17.

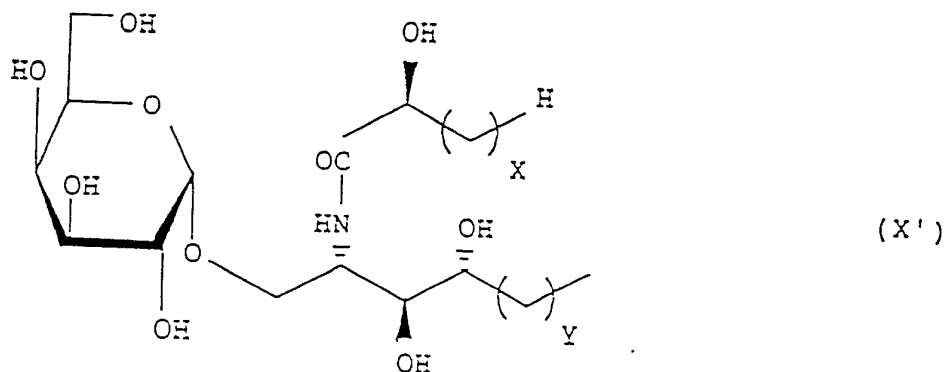
17^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por X indicar um número inteiro de 21-25 e Y indicar um número inteiro de 6-16.

18^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por ser representado pela fórmula (X):



em que X indica um número inteiro de 18-26 e Y indica um número inteiro de 5-17.

19^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por ser representado pela fórmula (X'):

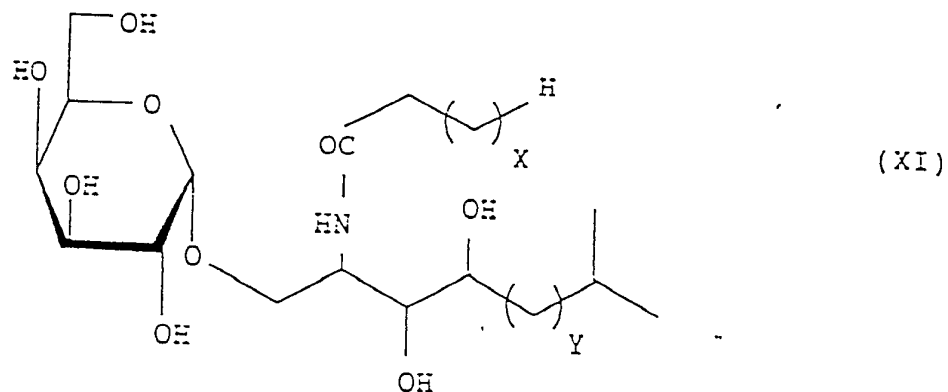


em que X indica um número inteiro de 20-24 e Y indica um número inteiro de 10-14.

20^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 18, caracterizado por X indicar um número inteiro de 21-25 e Y indicar um número inteiro de 6-16.

21^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por X indicar um número inteiro de 21-23 e Y indicar um número inteiro de 11-13.

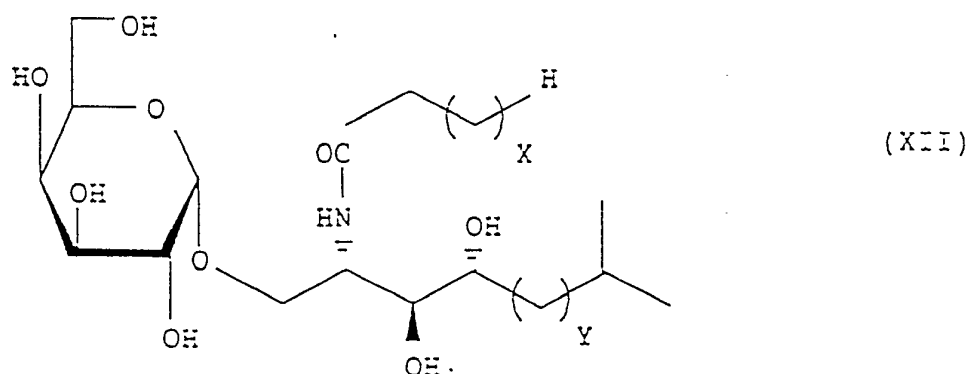
22^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por ser representado pela fórmula (XI):



em que X indica um número inteiro de 20-24 e Y indica um número inteiro de 9-13.

23^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por X indicar um número inteiro de 21-23 e Y indicar um número inteiro de 10-12.

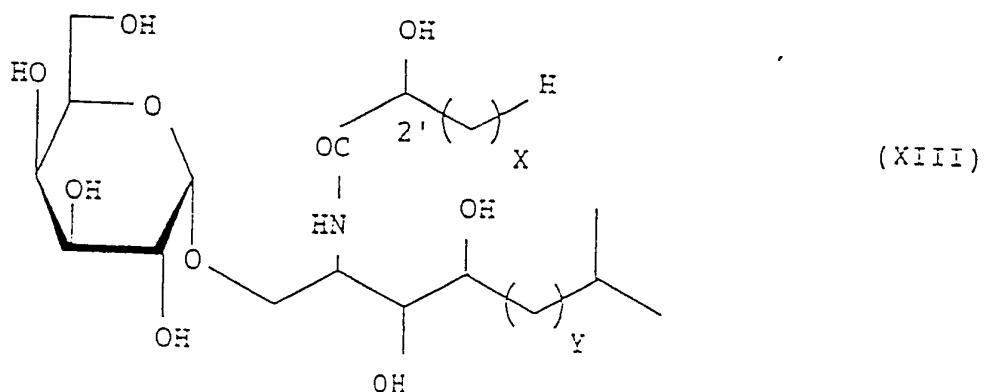
24^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por ser representado pela fórmula (XII):



em que X indica um número inteiro de 20-24 e Y indica um número inteiro de 9-13.

25^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por X indicar um número inteiro de 21-23 e Y indicar um número inteiro de 10-12.

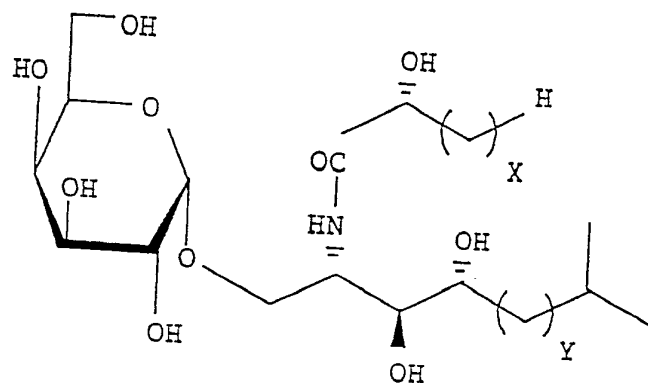
26^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por ser representado pela fórmula (XIII):



em que X indica um número inteiro de 18-24 e Y indica um número inteiro de 9-13.

27^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 26, caracterizado por X indicar um número inteiro de 20-23 e Y indicar um número inteiro de 10-12.

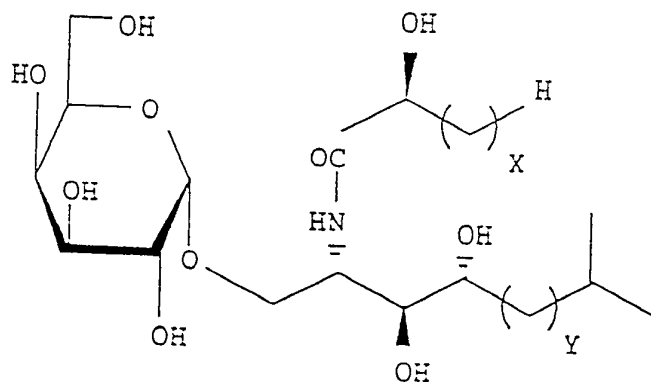
28^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 26, caracterizado por ser representado pela fórmula (XIV):



(XIV)

em que X indica um número inteiro de 19-23 e Y indica um número inteiro de 9-13.

29^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 26, caracterizado por ser representado pela fórmula (XIV'):



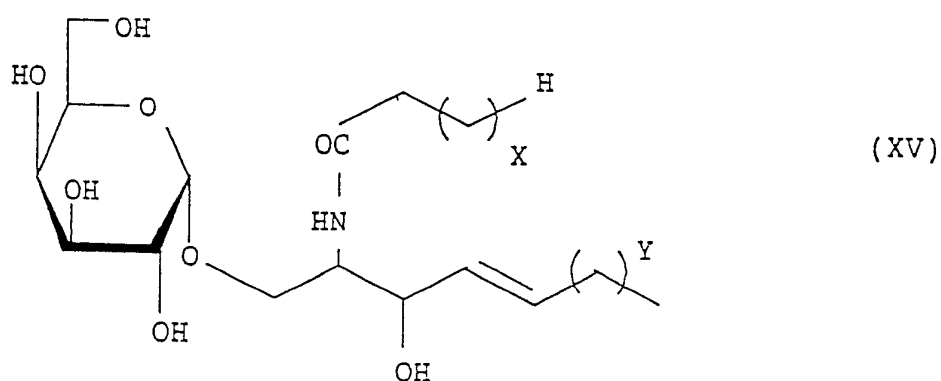
(XIV')

em que X indica um número inteiro de 20-24 e Y indica um número inteiro de 9-13.

30^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 28, caracterizado por X indicar um número inteiro de 20-22 e Y indicar um número inteiro de 10-12.

31.^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 29, caracterizado por X indicar um número inteiro de 21-23 e Y indicar um número inteiro de 10-12.

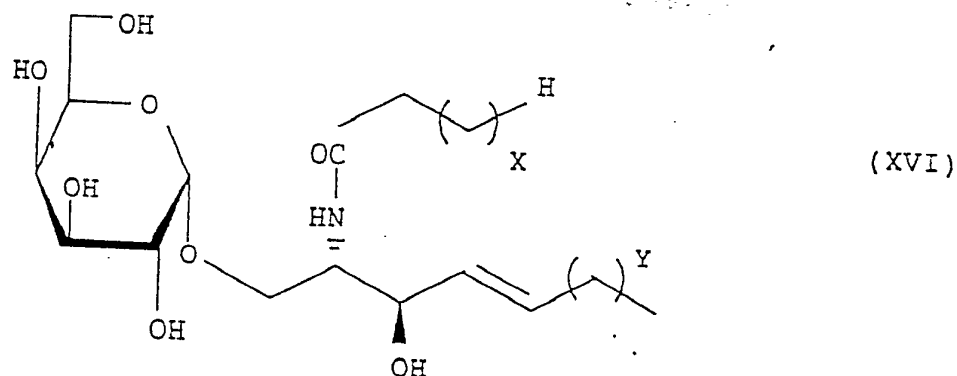
32.^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por ser representado pela fórmula (XV):



em que X indica um número inteiro de 10-18 e Y indica um número inteiro de 10-14.

33.^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 32, caracterizado por X indicar um número inteiro de 11-17 e Y indicar um número inteiro de 11-13.

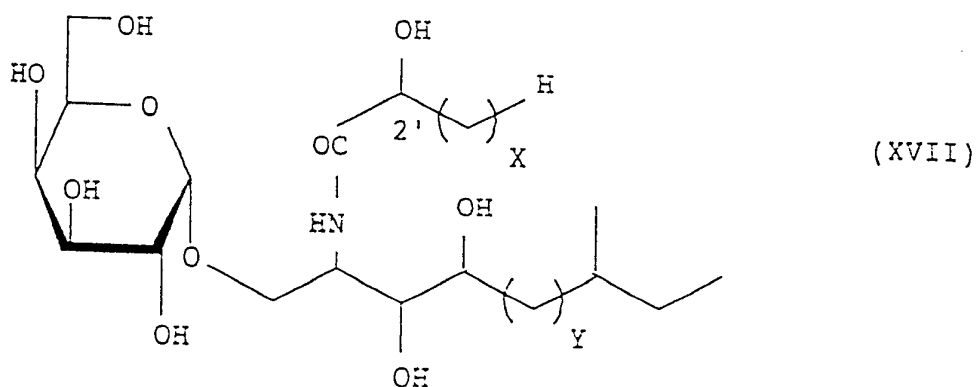
34.^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 32, caracterizado por ser representado pela fórmula (XVI):



em que X indica um número inteiro de 10-18 e Y indica um número inteiro de 10-14.

35ª - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 34, caracterizado por X indicar um número inteiro de 11-17 e Y indicar um número inteiro de 11-13.

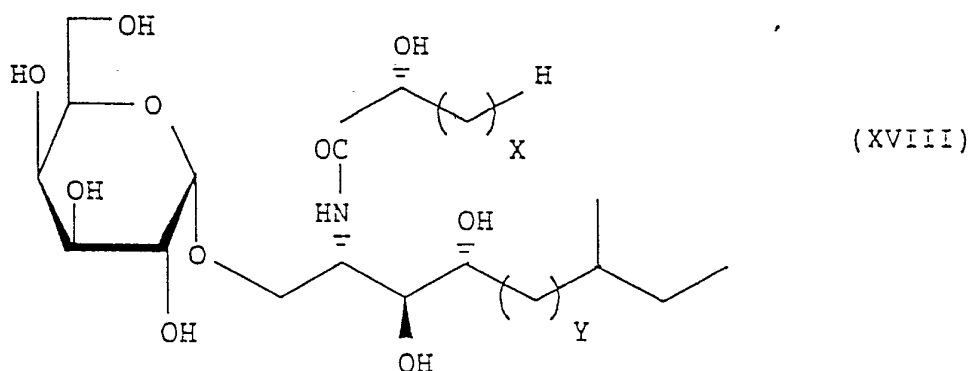
36ª - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por ser representado pela fórmula (XVII):



em que X indica um número inteiro de 21-25 e Y indica um número inteiro de 9-13.

37^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 36, caracterizado por X indicar um número inteiro de 22-24 e Y indicar um número inteiro de 10-12.

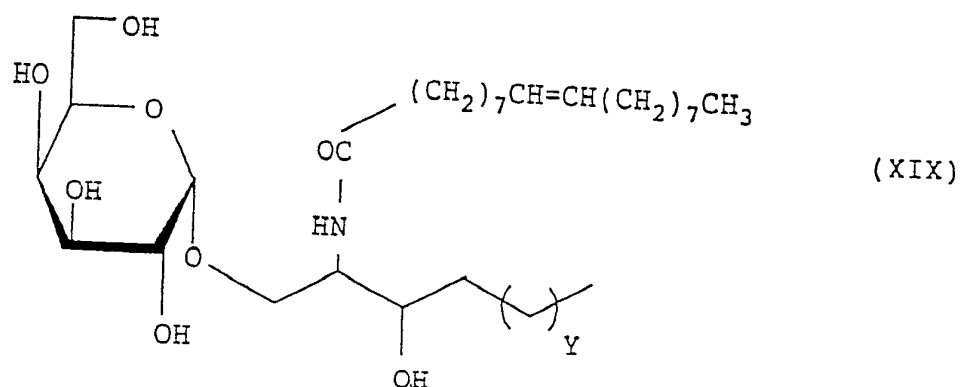
38^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 36, caracterizado por ser representado pela fórmula (XVIII):



em que X indica um número inteiro de 21-25 e Y indica um número inteiro de 9-13.

39^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 38, caracterizado por X indicar um número inteiro de 22-24 e Y indicar um número inteiro de 10-12.

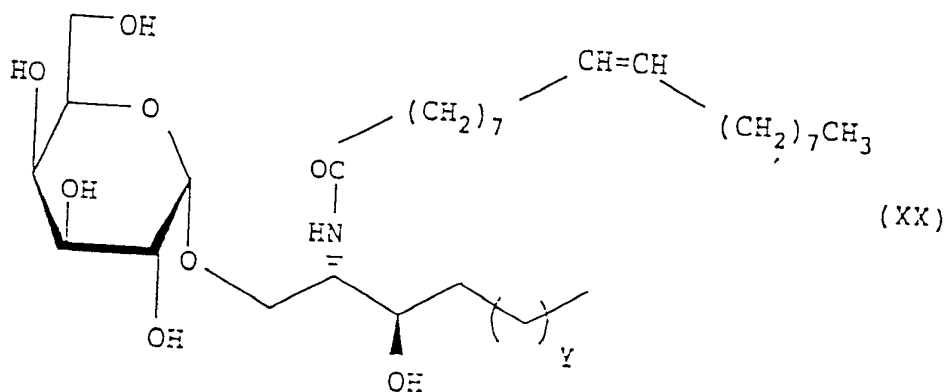
40^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser representado pela fórmula (XIX):



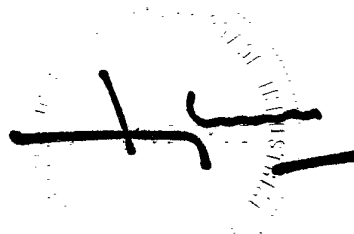
em que Y indica um número inteiro de 11-15.

41ª - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 40, caracterizado por Y indicar um número inteiro de 12-14.

42ª - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 40, caracterizado por ser representado pela fórmula (XX):



em que Y indica um número inteiro de 11-15.

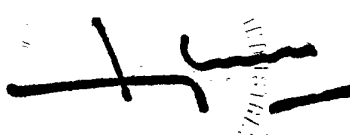


43ª - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 42, caracterizado por Y indicar um número inteiro de 12-14.

44ª - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser seleccionado de entre o grupo consistindo nos compostos que se seguem:

- (1) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetracosanoilamino-3-octadecanol,
- (2) (2S,3R)-2-docosanoilamino-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-3-octadecanol,
- (3) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-icosanoilamino-3-octadecanol,
- (4) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-octadecanoilamino-3-octadecanol,
- (5) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetradecanoilamino-3-octadecanol,
- (6) (2S,3R)-3-decanoilamino-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-3-octadecanol,
- (7) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-octanoilamino-3-octadecanol,
- (8) (2S,3R)-2-acetamido-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-3-octadecanol,
- (9) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetracosanoilamino-3-tetradecanol,
- (10) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetradecanoilamino-3-hexadecanol.
- (11) (2S,3R)-1-(α -G-galactopiranosiloxi)-2-tetradecanoilamino-3-hexadecanol,
- (12) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetradecanoilamino-3-hexadecanol,
- (13) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetradecanoilamino-3-hexadecanol,

- (14) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3-octadecanol,
- (15) (2S,3R,4E)-1-(α -G-galactopiranosiloxi)-2-octadecanoilamino-4-octadecen-3-ol,
- (16) (2S,3R,4E)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetradecanoilamino-4-octadecen-3-ol,
- (17) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetracosanoilamino-3,4-octadecanodiol,
- (18) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetracosanoilamino-3,4-heptadecanodiol,
- (19) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetracosanoilamino-3,4-pentadecanodiol,
- (20) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetracosanoilamino-3,4-undecanodiol,
- (21) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-hexacosanoilamino-3,4-heptadecanodiol,
- (22) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3,4-octadecanodiol,
- (23) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3,4-heptadecanodiol,
- (24) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3,4-pentadecanodiol,
- (25) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3,4-undecanodiol,
- (26) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxihexacosanoilamino]-3,4-octadecanodiol,
- (27) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxihexacosanoilamino]-3,4-nonadecanodiol,
- (28) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxihexacosanoilamino]-3,4-icosanodiol,
- (29) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(S)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3,4-heptadecanodiol,

- 
- (30) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3,4-hexadecanodiol,
 (31) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(S)-2-hidroxitetracosanoilamino]-16-metil-3,4-heptadecanodiol,
 (32) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-16-metil-2-tetracosanoilamino-3,4-heptadecanodiol,
 (33) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitricosanoilamino]-16-metil-3,4-heptadecanodiol,
 (34) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxi pentacosanoilamino]-16-metil-3,4-octadecanodiol,
 e
 (35) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-oleoilamino-3-octadecanol.

45^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 44, caracterizado por ser seleccionado de entre o grupo consistindo nos compostos que se seguem:

- (1) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetracosanoilamino-3-octadecanol,
 (2) (2S,3R)-2-docosanoilamino-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-3-octadecanol,
 (3) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-icosanoilamino-3-octadecanol,
 (4) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-octadecanoilamino-3-octadecanol,
 (5) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetradecanoilamino-3-octadecanol,
 (6) (2S,3R)-3-decanoilamino-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-3-octadecanol,
 (7) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-octanoilamino-3-octadecanol,

- (8) (2S,3R)-2-acetamido-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-3-octadecanol,
- (9) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetracosanoilamino-3-tetradecanol,
- (10) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetradecanoilamino-3-hexadecanol.

46^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 45, caracterizado por ser seleccionado de entre o grupo consistindo nos compostos que se seguem:

- (1) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetracosanoilamino-3-octadecanol,
- (2) (2S,3R)-2-docosanoilamino-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-3-octadecanol,
- (3) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-icosanoilamino-3-octadecanol,
- (4) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-octadecanoilamino-3-octadecanol,
- (5) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetradecanoilamino-3-octadecanol,
- (6) (2S,3R)-3-decanoilamino-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-3-octadecanol,
- (7) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetracosanoilamino-3-tetradecanol, e
- (8) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetradecanoilamino-3-hexadecanol.

47^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 46, caracterizado por ser seleccionado de entre o grupo consistindo nos compostos que se seguem:

- (1) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-octadecanoilamino-3-octadecanol,

(2) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetradecanoilamino-3-octadecanol, e

(3) (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetradecanoilamino-3-hexadecanol.

48ª - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 44, caracterizado por ser (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3-octadecanol.

49ª - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 44, caracterizado por ser seleccionado de entre o grupo consistindo nos compostos que se seguem:

(1) (2S,3R,4E)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-octadecanoilamino-4-octadecen-3-ol, e

(2) (2S,3R,4E)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetradecanoilamino-4-octadecen-3-ol.

50ª - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 44, caracterizado por ser seleccionado de entre o grupo consistindo nos compostos que se seguem:

(1) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetracosanoilamino-3,4-octadecanodiol,

(2) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetracosanoilamino-3,4-heptadecanodiol,

(3) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetracosanoilamino-3,4-pentadecanodiol,

(4) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-tetracosanoilamino-3,4-undecanodiol, e

(5) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-hexacosanoilamino-3,4-heptadecanodiol.

51ª - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 44, caracterizado por ser seleccionado de entre o grupo consistindo nos compostos que se seguem:

- (1) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3,4-octadecanodiol,
- (2) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3,4-heptadecanodiol,
- (3) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3,4-pentadecanodiol,
- (4) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3,4-undecanodiol,
- (5) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxihexacosanoilamino]-3,4-octadecanodiol,
- (6) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxihexacosanoilamino]-3,4-nonadecanodiol,
- (7) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxihexacosanoilamino]-3,4-icosanodiol,
- (8) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(S)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3,4-heptadecanodiol, e
- (9) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3,4-hexadecanodiol.

52ª - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 44, caracterizado por ser seleccionado de entre o grupo consistindo nos compostos que se seguem:

- (1) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(S)-2-hidroxitetracosanoilamino]-16-metil-3,4-heptadecanodiol,
- (2) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-16-metil-2-tetracosanoilamino-3,4-heptadecanodiol, e
- (3) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitricosanoilamino]-16-metil-3,4-heptadecanodiol.

53^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 44, caracterizado por ser (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxi-pentacosanoilamino]-16-metil-3,4-octadecanodiol.

54^a - Glicosfingolípido de acordo com a reivindicação 44, caracterizado por ser (2S,3R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-oleoilamino-3-octandecanol.

55^a - Processo para a preparação de um glicosfingolípido caracterizado por compreender a recolha de esponja marinha Agelas mauritianus, submetendo-a a uma operação de extracção com um solvente orgânico e isolando do extracto pelo menos um dos glicosfingolípidos que se seguem representados pela fórmula (I) de acordo com a reivindicação 2:

- (1) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3,4-heptadecanodiol,
 - (2) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitetracosanoilamino]-3,4-hexadecanodiol,
 - (3) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxitricosanoilamino]-16-metil-3,4-heptadecanodiol,
- e
- (4) (2S,3S,4R)-1-(α -D-galactopiranosiloxi)-2-[(R)-2-hidroxi-pentacosanoilamino]-16-metil-3,4-octadecanodiol.

56^a - Agente antitumoral caracterizado por compreender um ou mais dos compostos de acordo com a reivindicação 1 como ingredientes efectivos.

57^a - Imunostimulador caracterizado por compreender um ou mais dos compostos de acordo com a reivindicação 1 como ingredientes efectivos.

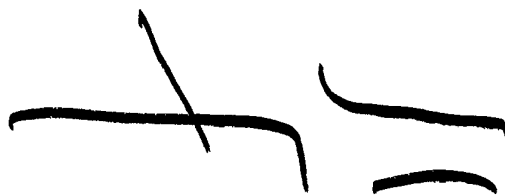
58ª - Agente antitumoral caracterizado por compreender a quantidade eficaz de um ou mais dos compostos de acordo com a reivindicação 1 e um veículo ou diluente.

59ª - Imunostimulador caracterizado por compreender a quantidade eficaz de um ou mais dos compostos de acordo com a reivindicação 1 e um veículo ou diluente.

60ª - Processo para a inibição de tumor caracterizado por compreender a administração de uma quantidade eficaz de um ou mais dos compostos de acordo com a reivindicação 1 a um doente que necessite da inibição do tumor.

61ª - Processo para activar a imunidade caracterizado por compreender a administração da quantidade eficaz de um ou mais dos compostos de acordo com a reivindicação 1 a um doente que necessite da activação da imunidade.

Lisboa, 28 de Julho de 1992



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.ª
1200 LISBOA

IA SINTÉTICA A

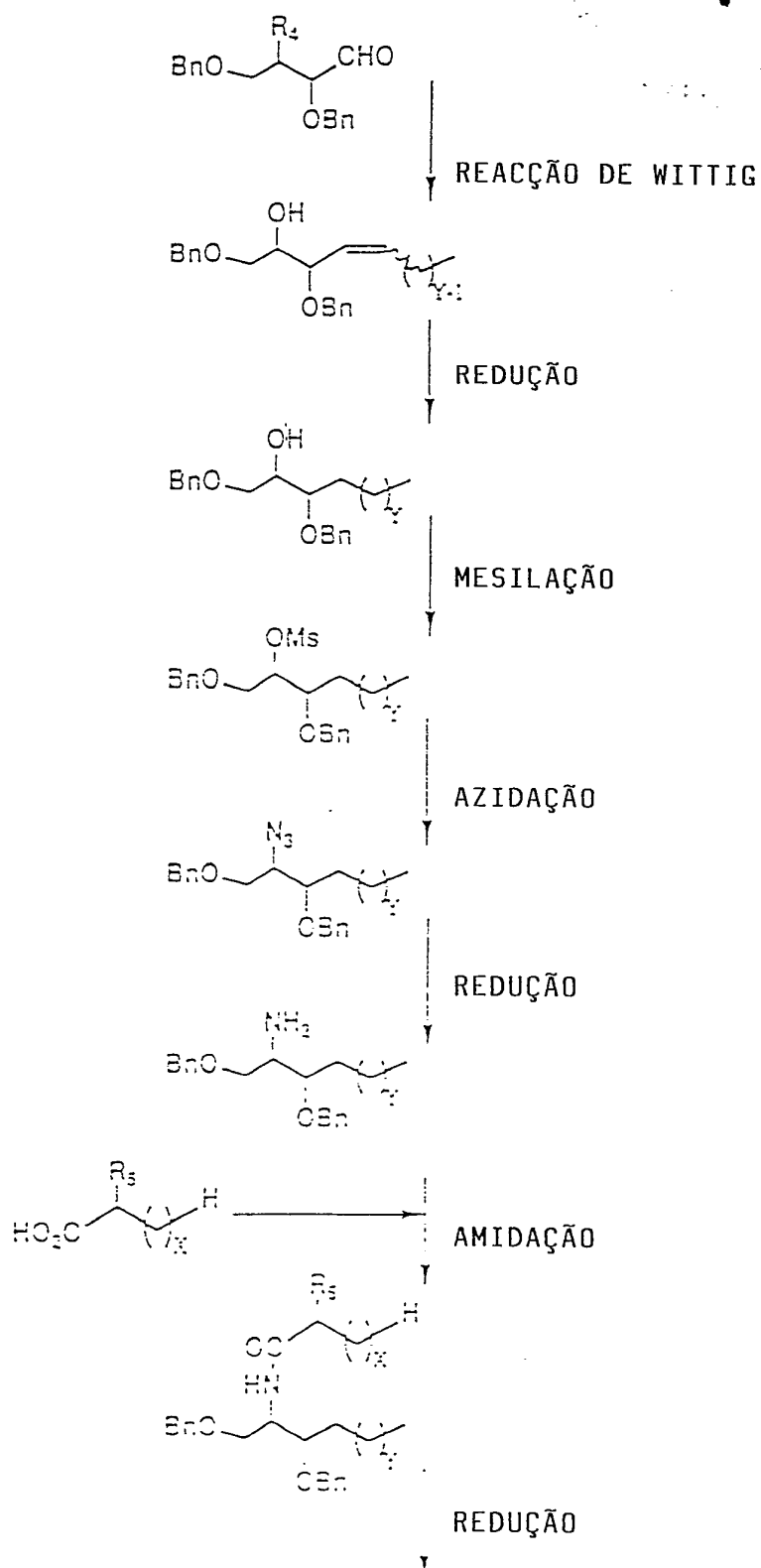


FIG. 1a

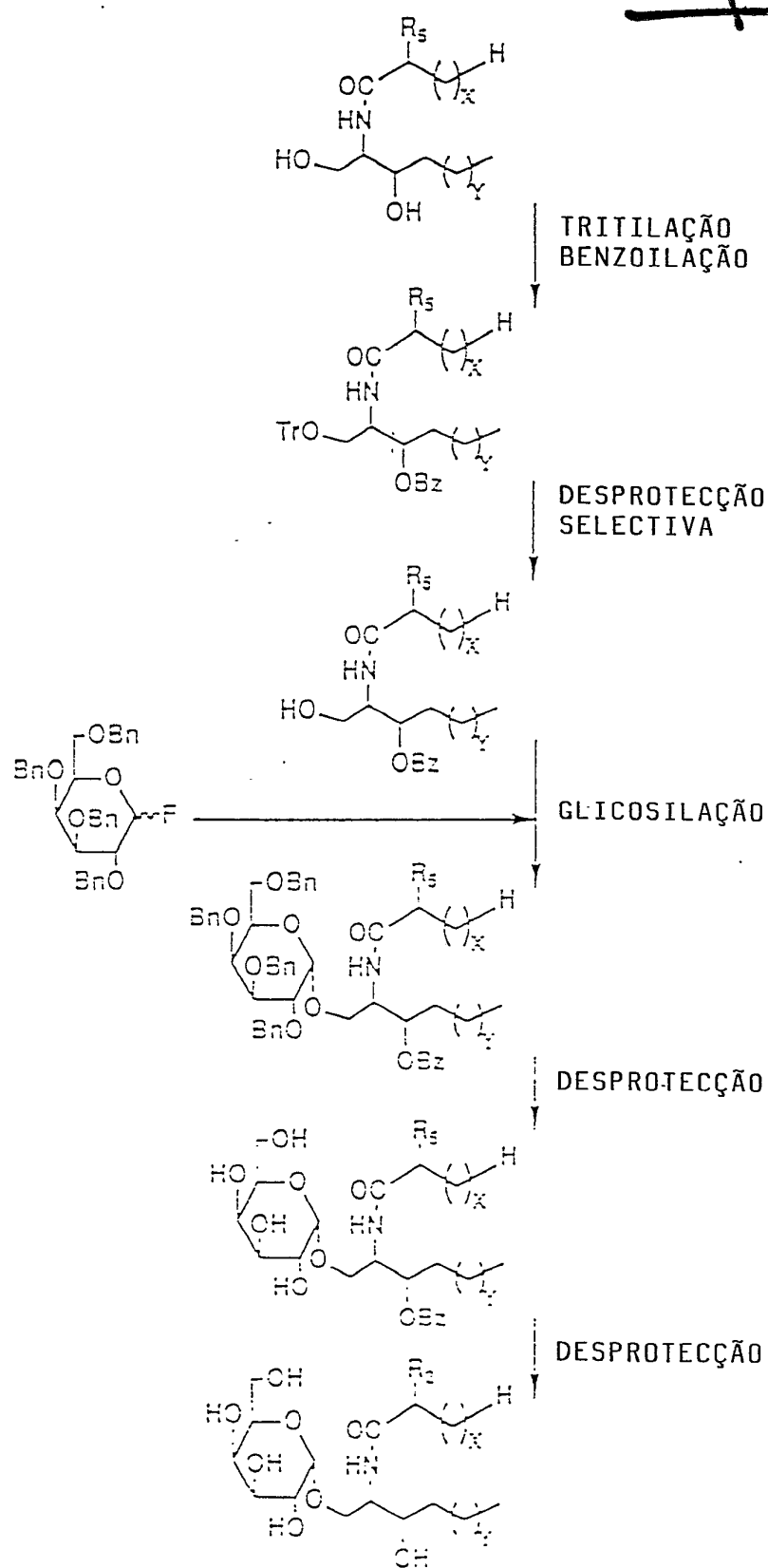


FIG. 1b

VIA SINTÉTICA B

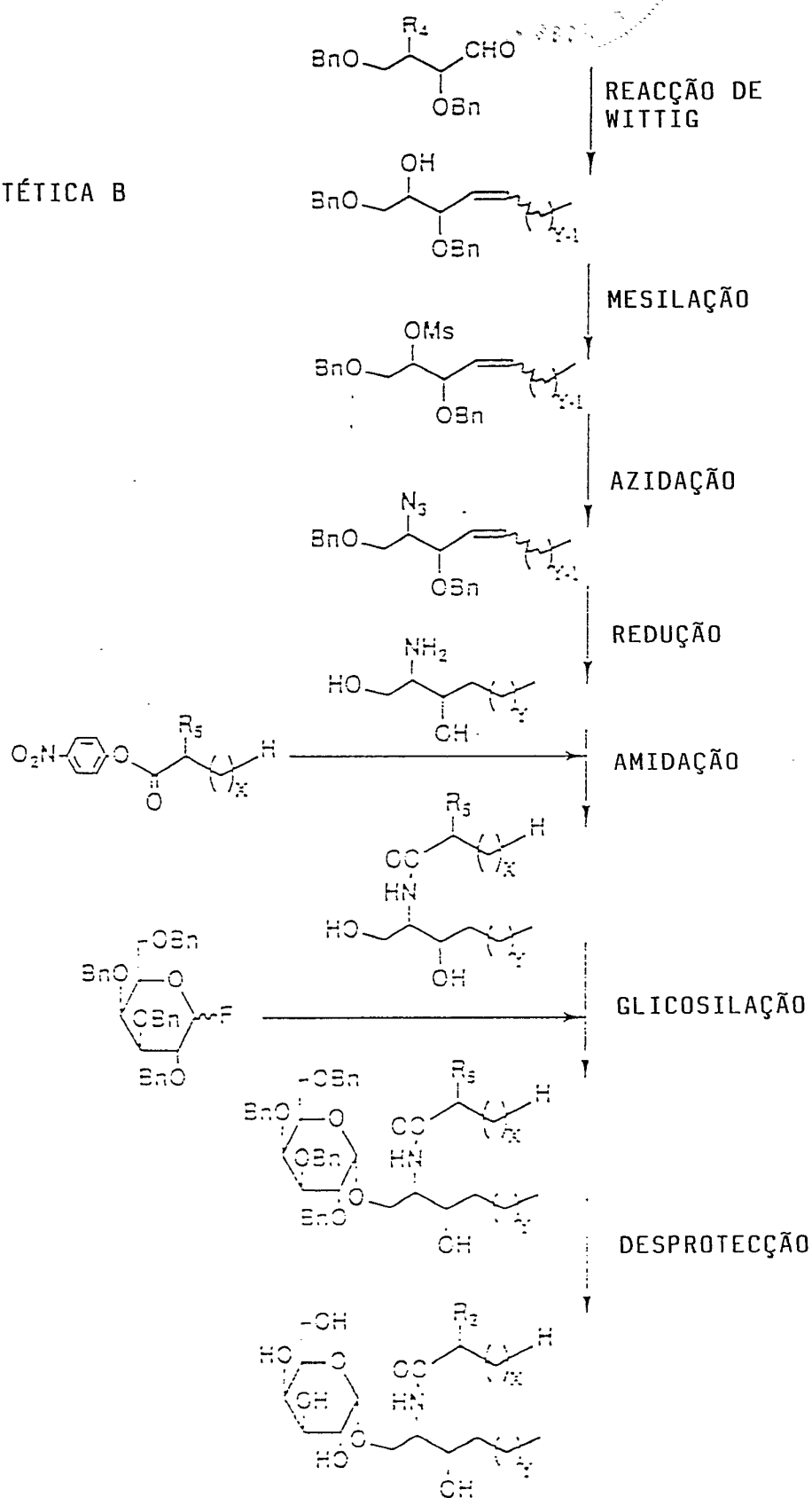


FIG. 2

[Handwritten signature]

VIA SINTÉTICA C

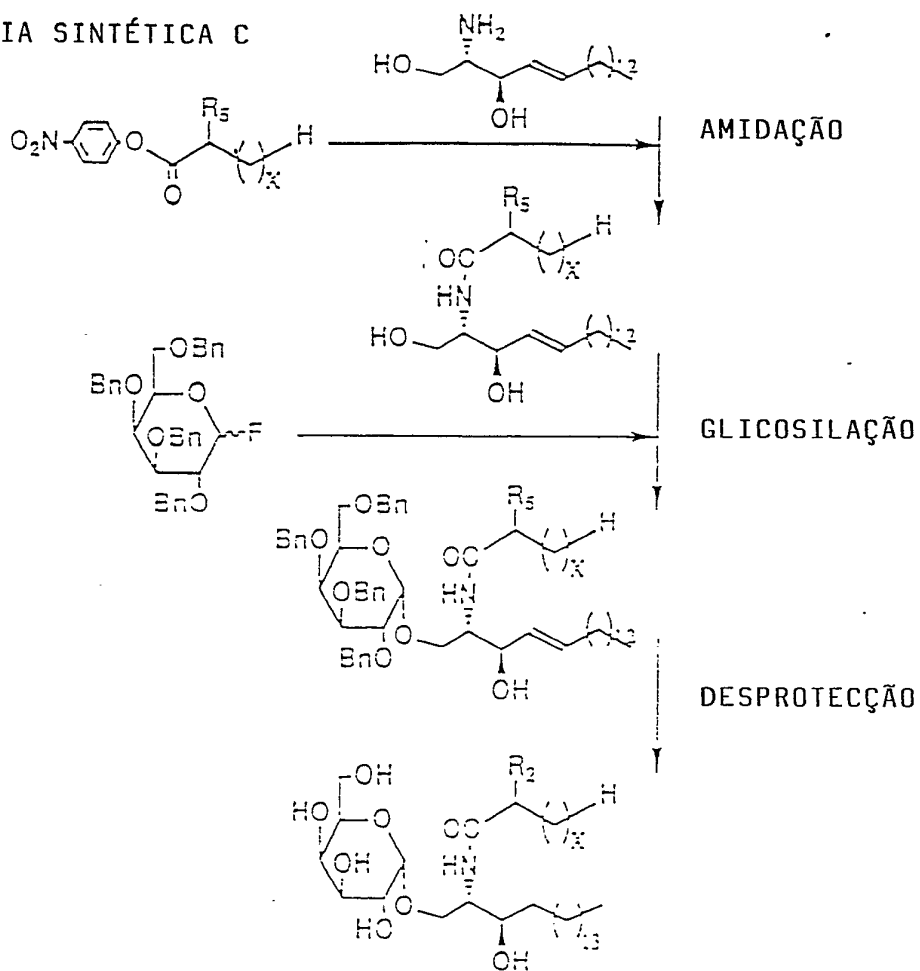


FIG. 3

VIA SINTÉTICA D

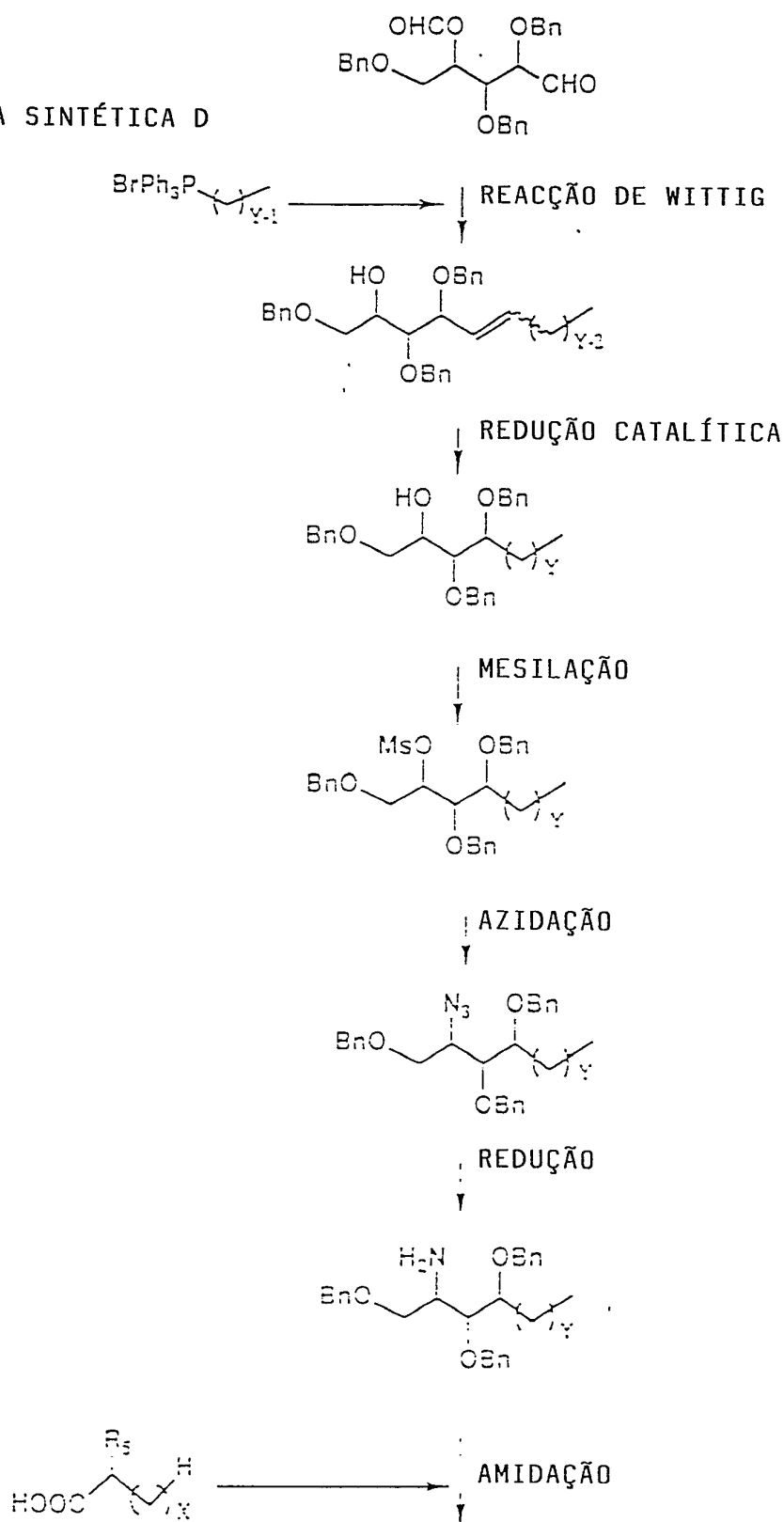
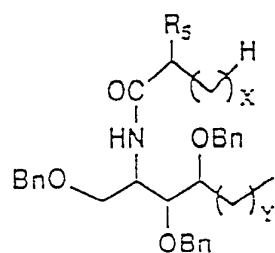
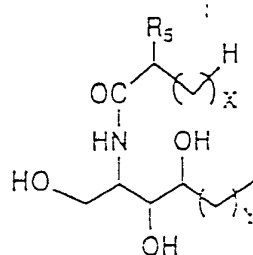


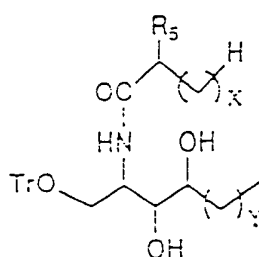
FIG. 4a



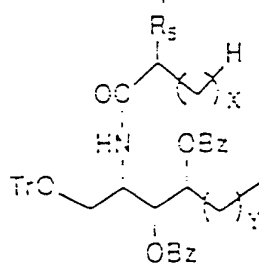
DESPROTECÇÃO REDUCTIVA



TRITILAÇÃO



BENZOILAÇÃO



DESPROTECÇÃO SELECTIVA

FIG. 4 b

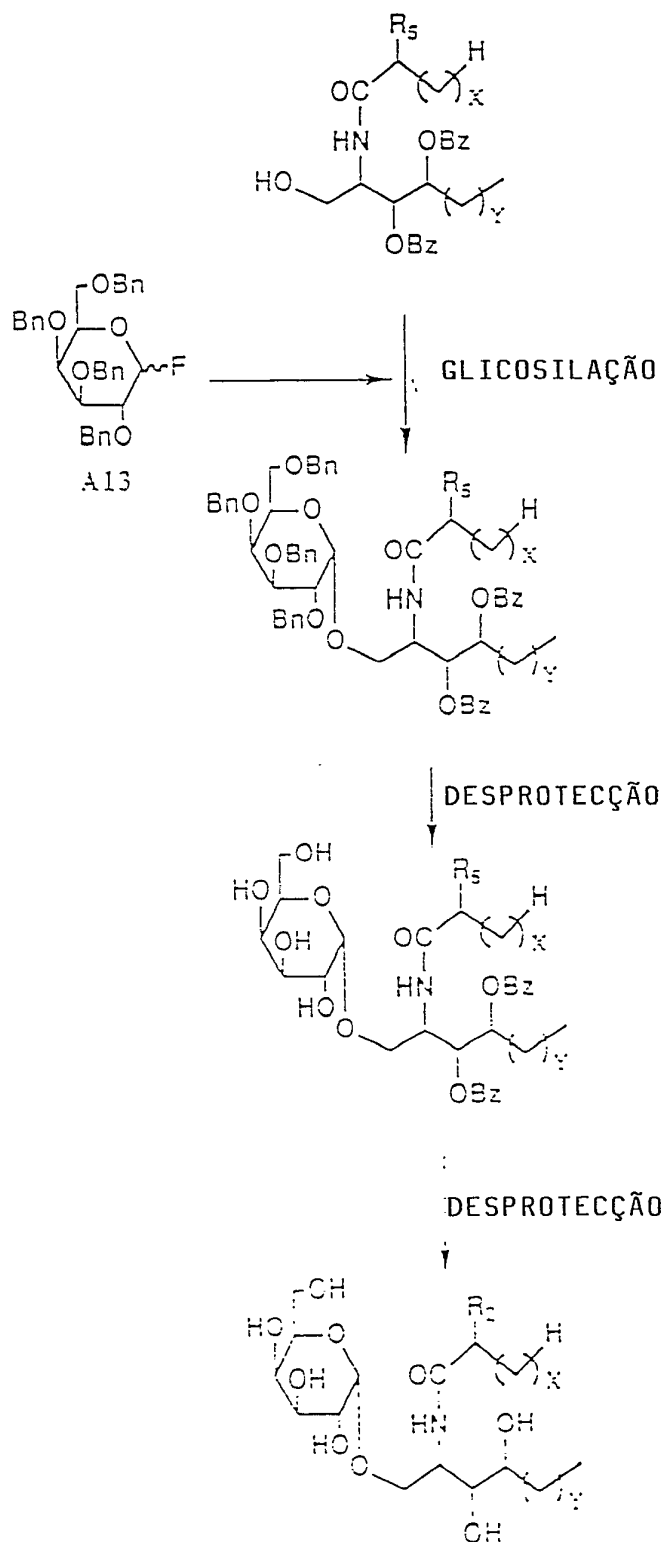


FIG. 4c

BnOC1OC(Bn)OC(C)(C)OC1
 $\xrightarrow[\substack{\text{EtOH-H}_2\text{O}}]{\substack{1) 5\% \text{H}_2\text{SO}_4 \\ \text{EtOH y; 39\%}}} \text{A 1}$



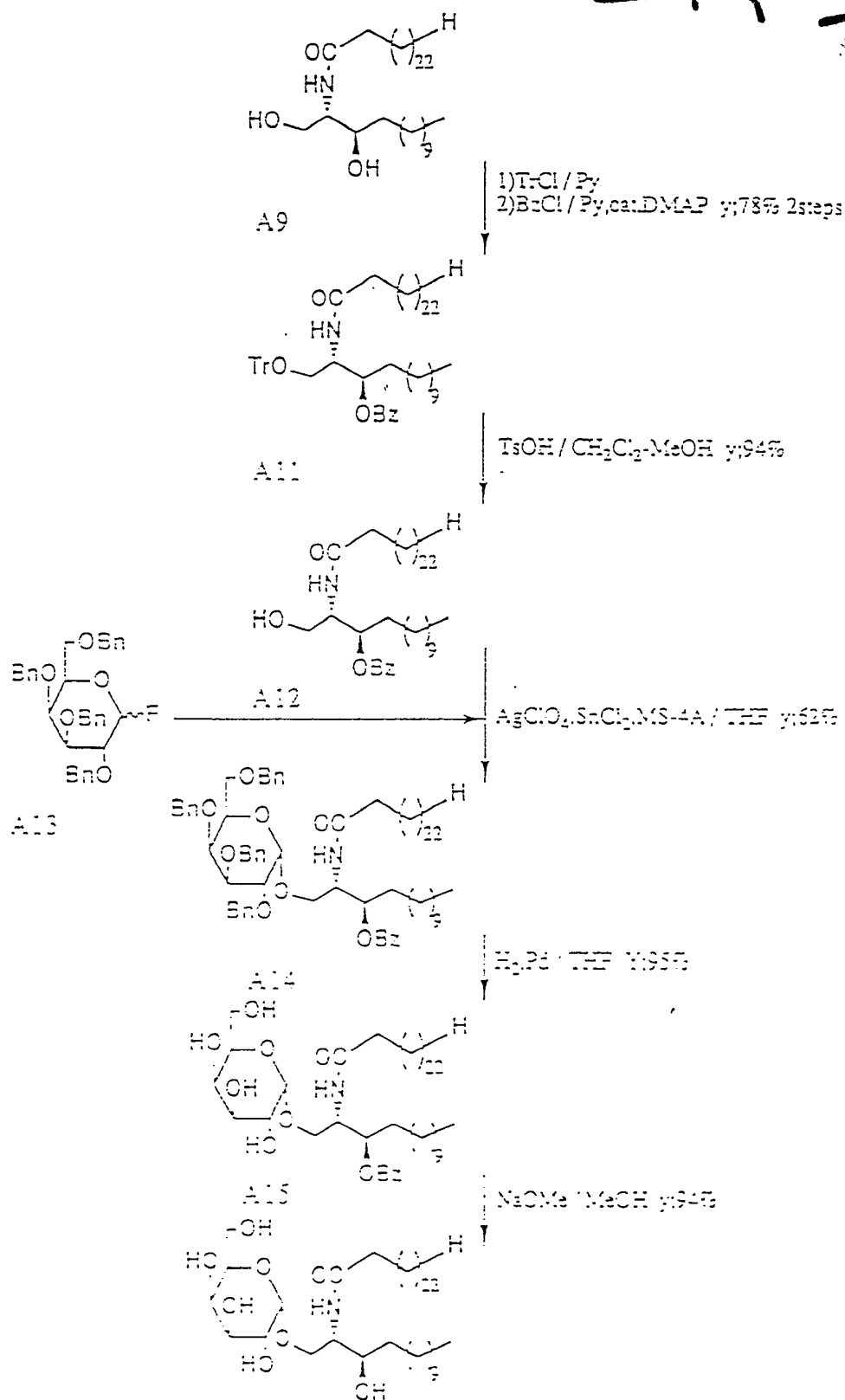


FIG. 5b

SÍNTESE DO COMPOSTO 7

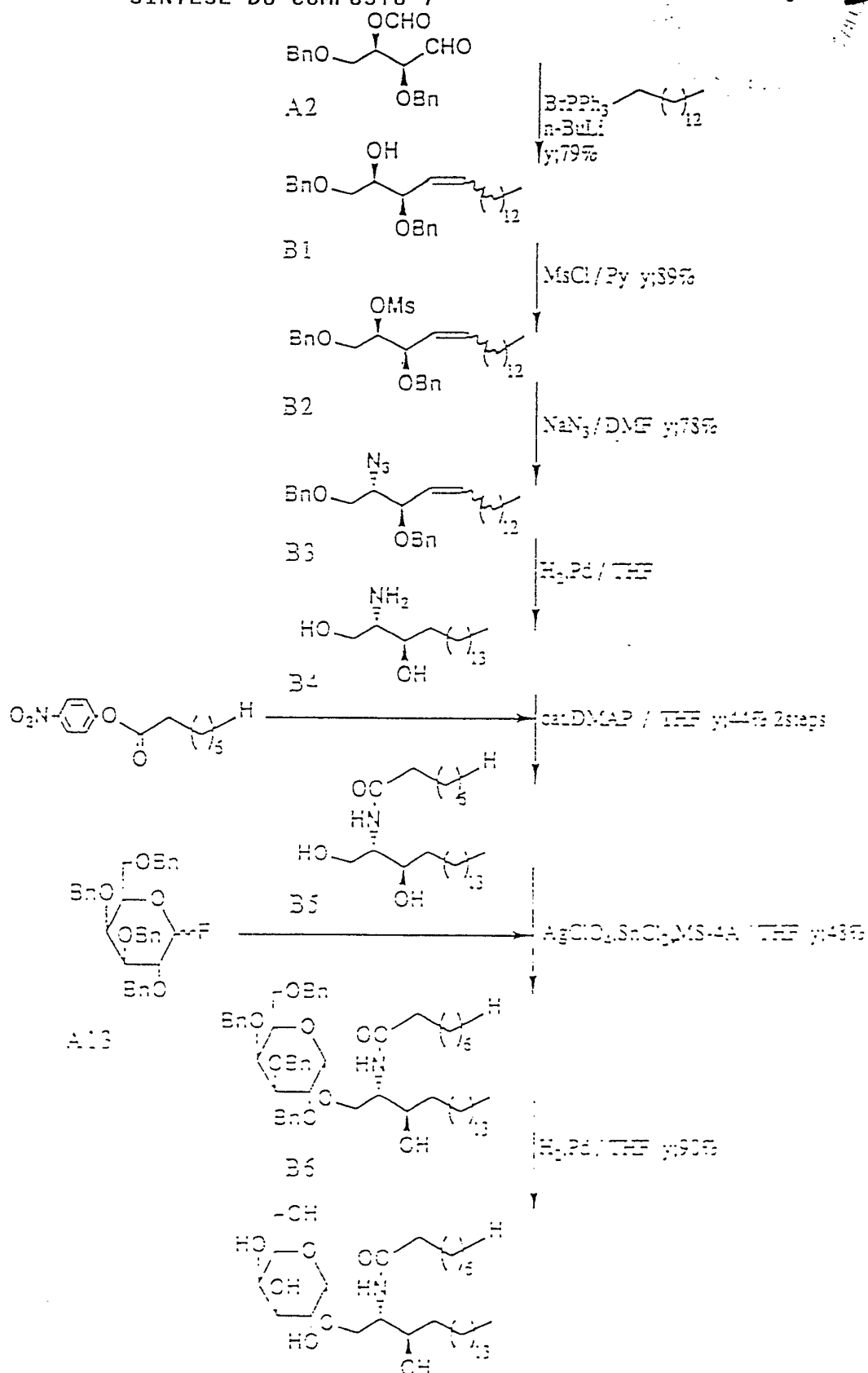


FIG. 6

SÍNTESE DO COMPOSTO 5

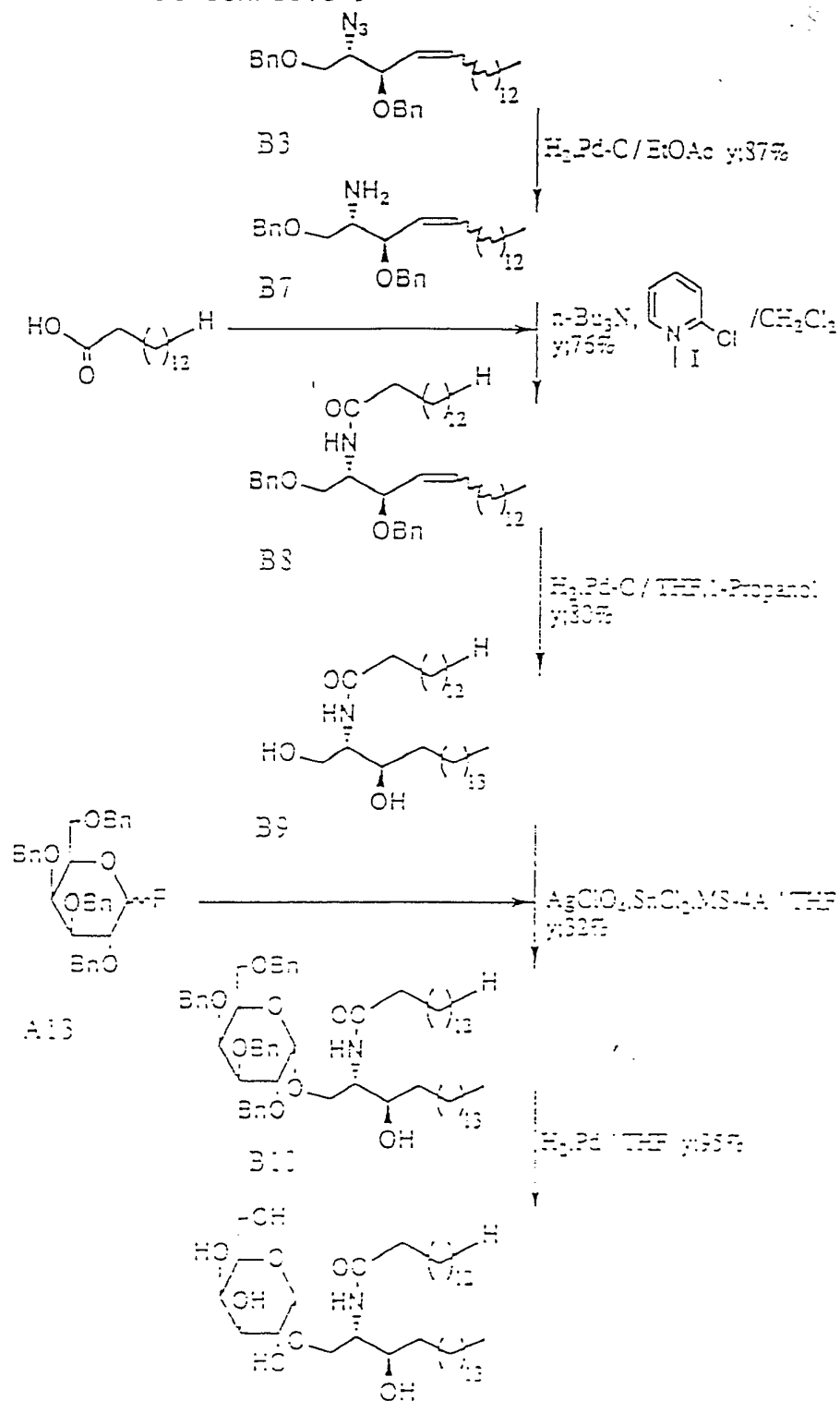
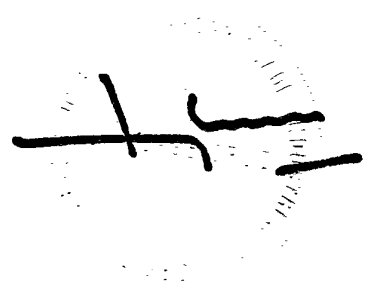


FIG. 7



SÍNTESE DO COMPOSTO 1

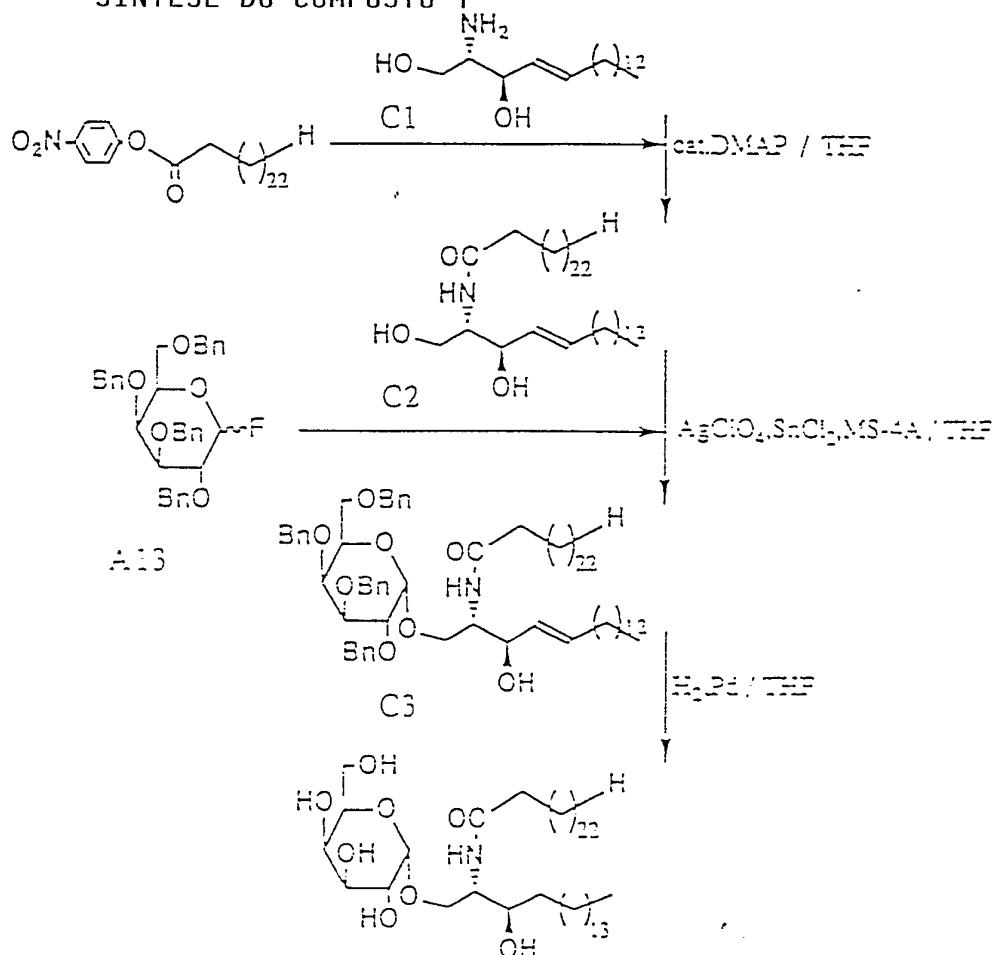


FIG. 8

[Handwritten signature]

SÍNTESE DO COMPOSTO 5

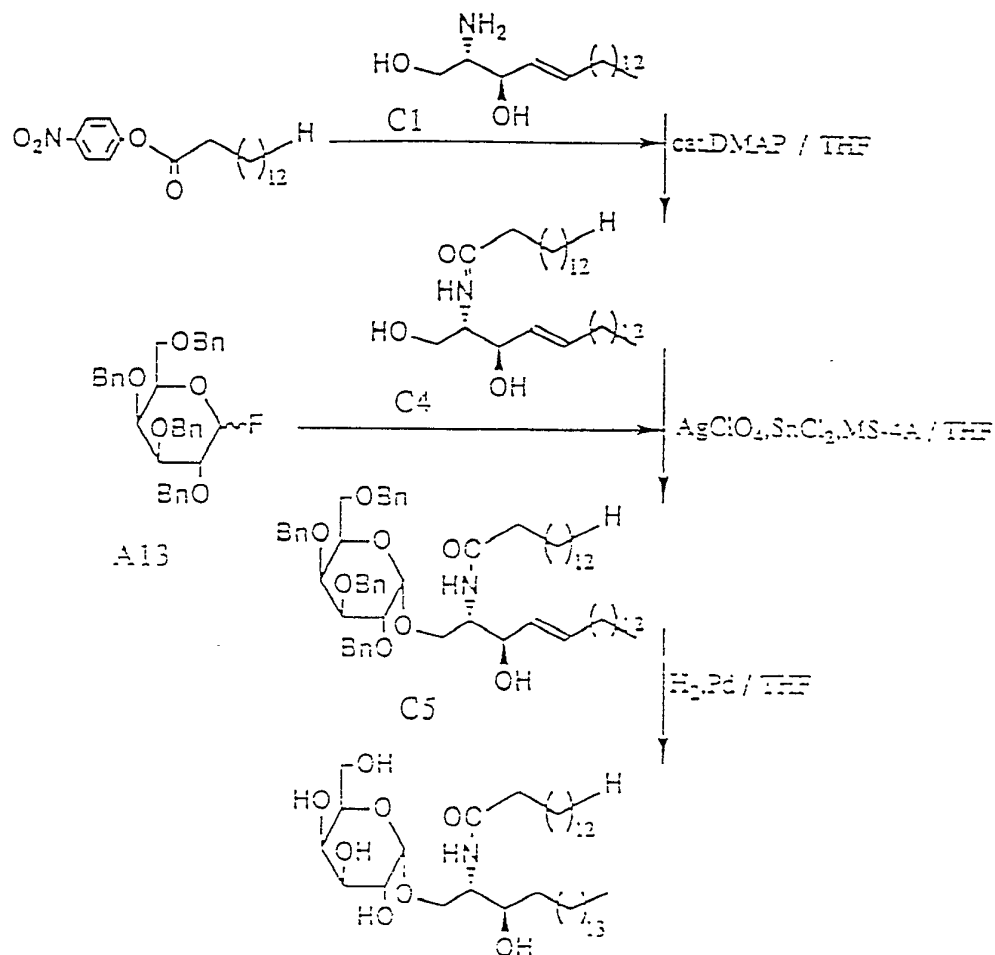


FIG. 9

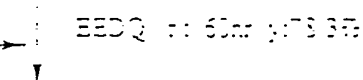
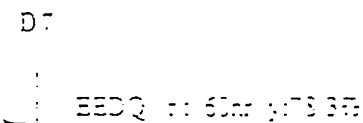
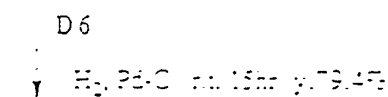
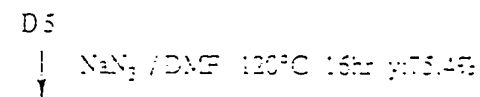
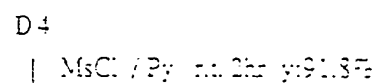
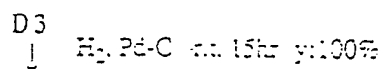
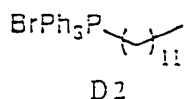
O=C[C@H](OBn)[C@@H](OBn)[C@H](OBn)CO

FIG. 10a

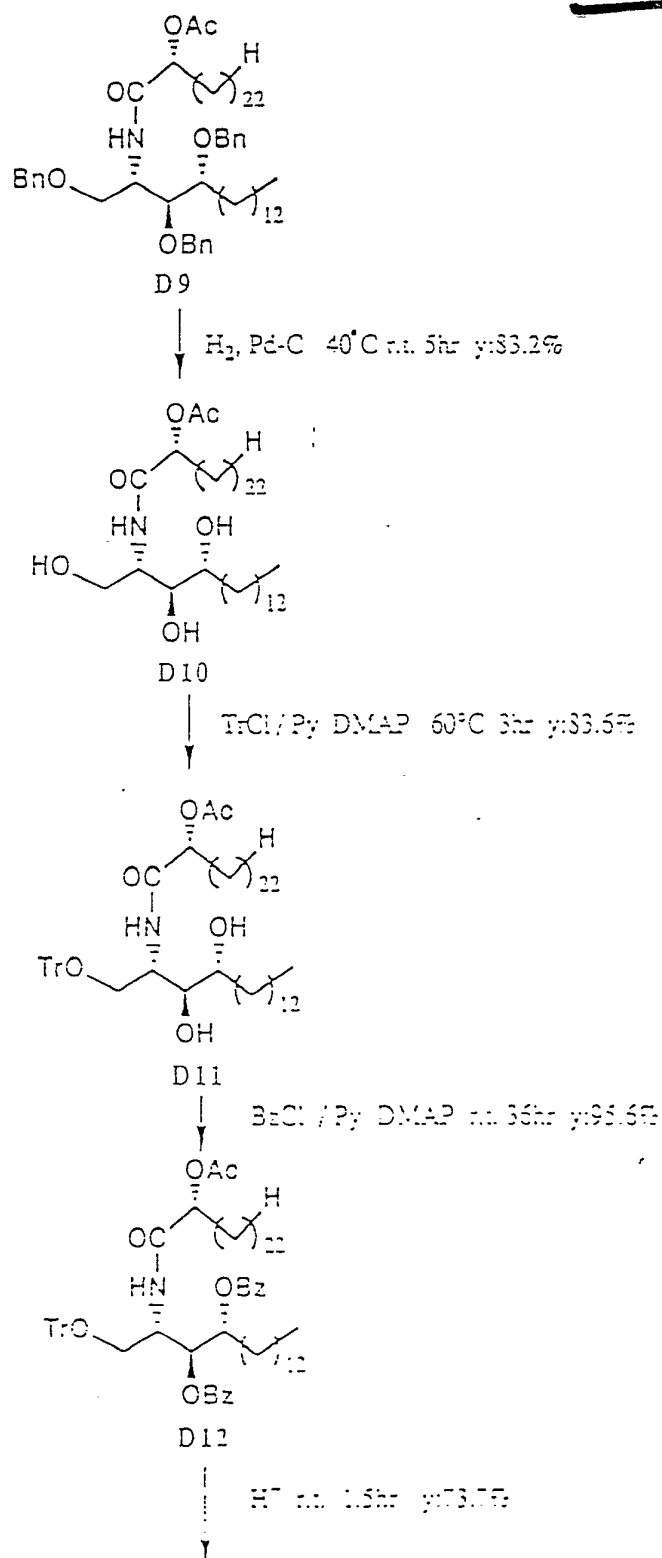
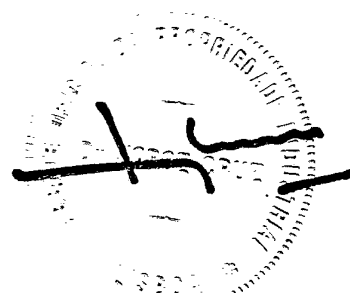
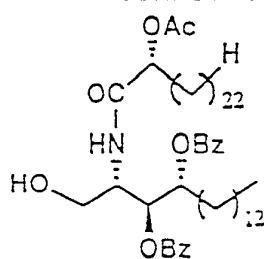


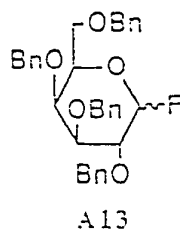
FIG. 10b



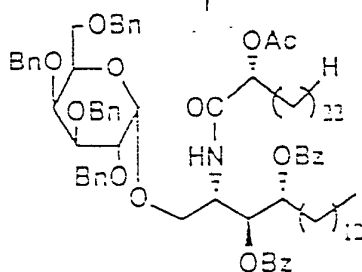
COMPOSTO 22



D13

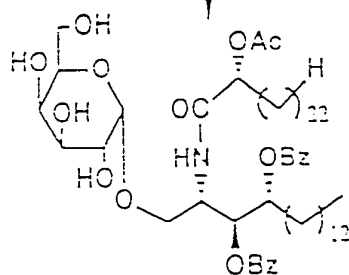


$\text{SnCl}_4 \cdot \text{AgClO}_4$, MS-4A r.t. 2hr y:83.5%



D14

H_2 , Pd-Black r.t. 4hr y:96.6%



D15

NaOMe r.t. 3hr y:51.3%

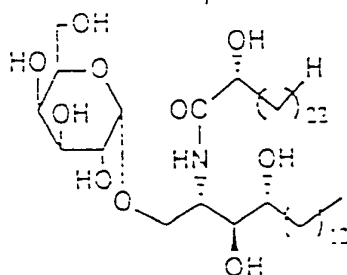


FIG. 10c