

(11) Número de Publicação: **PT 1546088 E**

(51) Classificação Internacional:

C07C 233/11 (2015.01) **C07D 233/64** (2015.01)
C07D 209/16 (2015.01) **C07C 233/22** (2015.01)
C07D 209/14 (2015.01) **C07C 215/52** (2015.01)
C07D 209/18 (2015.01) **C07C 235/34** (2015.01)
A61K 31/417 (2015.01) **A61K 31/4045**
(2015.01)
A61K 31/405 (2015.01) **A61K 31/137** (2015.01)
A61K 31/165 (2015.01) **A61K 31/765** (2015.01)
A61P 37/06 (2015.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2003.10.01**

(30) Prioridade(s): **2002.10.03 US 415508 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.06.29**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.12.17**
052/2015

(73) Titular(es):

NOVAREMED LTD.

9 BAREKET ST. POB 7018 4917001 PETAH
TIQWA

IL

(72) Inventor(es):

ELIAHU KAPLAN

IL

(74) Mandatário:

JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS AUTO-IMUNES, DE DOENÇAS IMUNO-ALÉRGICAS E DE REJEIÇÃO DE ÓRGÃOS OU TECIDOS TRANSPLANTADOS**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO PRESENTE PROPORCIONA COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E MÉTODOS PARA TRATAR DOENÇAS IMUNO-ALÉRGICAS, DOENÇAS AUTO-IMUNES, E REJEIÇÃO DE ÓRGÃOS OU TECIDOS TRANSPLANTADOS.

RESUMO

**"COMPOSTOS PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE
DOENÇAS AUTO-IMUNES, DE DOENÇAS IMUNO-ALÉRGICAS E
DE REJEIÇÃO DE ÓRGÃOS OU TECIDOS TRANSPLANTADOS"**

A invenção presente proporciona compostos, composições farmacêuticas e métodos para tratar doenças imuno-alérgicas, doenças auto-imunes, e rejeição de órgãos ou tecidos transplantados.

DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS AUTO-IMUNES, DE DOENÇAS IMUNO-ALÉRGICAS E DE REJEIÇÃO DE ÓRGÃOS OU TECIDOS TRANSPLANTADOS"

DOMÍNIO DA INVENÇÃO

A invenção presente diz respeito a novos compostos úteis no tratamento de doenças auto-imunes, de doenças imuno-alérgicas e de rejeição de órgãos e tecidos transplantados.

ESTADO DA TÉCNICA ANTERIOR À INVENÇÃO

As doenças dos sistemas imunológicos constituem uma ameaça muito forte devido aos efeitos potencialmente devastadores que estas doenças manifestam em relação à humanidade. Um dos tipos de doenças relacionadas com o sistema imunológico são as doenças imuno-alérgicas. As doenças imuno-alérgicas são uma das causas principais de preocupação, e tem sido levada a cabo muita investigação para desenvolver compostos potentes que sejam eficazes para tratar essas doenças. A alergia é um estado de hipersensibilidade induzido por exposição a um determinado antigénio (alergénio) originando uma reacção imunológica nociva aquando das exposições subsequentes. Um exemplo de

uma doença imuno-alérgica é a rinite alérgica (febre dos fenos). A rinite alérgica é um estado imuno-alérgico habitual que afecta um entre cada cinco Americanos. Gastam-se anualmente nos E.U.A mais de mil milhões de dólares para tratar este estado. Espirros, congestão nasal, e irritação dos olhos são alguns dos sintomas da rinite alérgica. Outro exemplo de uma doença imuno-alérgica é a asma brônquica - um problema proveniente de espasmos (broncospasmos) dos músculos em torno das paredes das vias de arejamento do pulmão (brônquios). A asma alérgica é o tipo de asma mais frequente, aparecendo tipicamente pela primeira vez durante a infância.

Outro exemplo de uma doença imuno-alérgica é a psoríase, que é uma doença crónica da pele caracterizada por descamação e inflamação, e que afecta 1,5 a 2 por cento da população dos Estados Unidos, isto é, quase 5 milhões de pessoas. Ocorre para todos os grupos etários e praticamente tanto nos homens como nas mulheres. Os indivíduos com psoríase podem sofrer desconforto, movimentação insuficiente das articulações, e tensão emocional.

Outro tipo de doença imuno-alérgica é a doença de Crohn, que é uma doença inflamatória crónica dos intestinos. Ela provoca sobretudo uma ulceração dos intestinos, delgado e grosso, mas também pode afectar o sistema digestivo em qualquer local, entre a boca e o ânus. A doença ocorre com a mesma frequência em homens e em

mulheres, e afecta em geral doentes jovens adolescentes ou com vinte e alguns anos. Uma vez declarada a doença, ela tem tendência a manifestar-se como um estado crónico com períodos de remissão e alturas em que se exacerba.

Uma terceira classe de doenças relacionadas com o sistema imunológico são as doenças auto-imunes. As doenças auto-imunes são doenças que ocorrem quando os tecidos corporais são atacados pelo seu próprio sistema imunológico. O sistema imunológico é uma organização complexa dentro do corpo, concebida para normalmente procurar e destruir invasores do corpo, em especial infecções. Os doentes com estas doenças têm em geral anticorpos pouco habituais no seu sangue, os quais alvejam os tecidos do próprio corpo. Um exemplo de uma doença auto-imune é o lúpus eritematoso sistémico. O Lúpus é um estado inflamatório crónico, provocado por uma doença auto-imune, que provoca doenças da pele, do coração, dos pulmões, dos rins, das articulações e do sistema nervoso. Quando estão envolvidos órgãos internos, este estado chama-se lúpus eritematoso sistémico. Outro tipo de doença auto-imune é a tiroidite auto-imune, que é uma doença auto-imune da tiróide. Outro tipo de doença auto-imune é a artrite reumatóide, que provoca uma inflamação crónica das articulações, do tecido em volta das articulações, bem como de outros órgãos no corpo.

Outro exemplo de um sistema auto-imune é a encefalomielite auto-imune experimental (EAE). A EAE é um

estado inflamatório do sistema nervoso central, equivalente da esclerose múltipla em murganhos.

Uma quarta classe de estados relacionados com o sistema imunológico é a rejeição de órgãos ou de tecidos transplantados após a transplantação. A rejeição de órgãos ou de tecidos é a uma complicação severa que ocorre nos doentes que foram submetidos a uma transplantação. Por exemplo, crê-se que a doença crónica do enxerto em relação ao hospedeiro (cGvHD), a principal complicação que ocorre nos doentes depois de uma transplantação alogénica de medula de osso, resulta de um processo do tipo auto-imune mediado por células T imunocompetentes. A GvHD crónica origina amiúde lesões cutâneas do tipo esclerodermóides-fibróticas [veja-se, por exemplo, Chosidow *et al.*, Sclerodermatous chronic graft-versus-host disease, analysis of seven cases. J. Am. Acad. Dermatol. **26**: 49-53, 1992]. Outros exemplos de rejeição de órgãos ou tecidos após uma transplantação incluem a rejeição de enxertos de pele e a rejeição de enxertos cardíacos.

As doenças auto-imunes e imuno-alérgicas constituem um grande problema social. A rejeição de órgãos ou de tecidos após uma transplantação apresenta outro problema que limita de modo severo a utilização e aplicação da transplantação de tecidos e de órgãos em medicina.

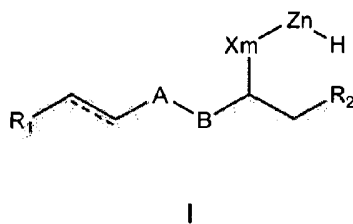
Arutyunyan, A. A. *et al.*, : Pharm. Chem. J. (Tradução em Inglês), **23**(10) 1989, páginas 837-840 diz

respeito a N-cinamoíl-D,L-fenilalaninol, Yasuma T. *et al.*: J. Med. Chem, **41**(22), 1998, páginas 4301-4308 diz respeito a N-[1-hidroximetil-2-(1H-indol-3-il)-etil]-3-fenil-propionamida, Braun N. A. *et al.*: Journal of Organic Chemistry, **65**(14), 2000, páginas 4397-4408 diz respeito a N-[1-hidroximetil-2-fenil-etil]-3-(4-hidroxi-fenil)-propionamida e a N-(1-hidroximetil-2-fenil-etil)-3-(1H-indol-3-il)-propionamida, Luly J. R. *et al.*: Biochemical and Biophysical Research Communications, **143**(1), 1987, páginas 44-51, diz respeito a N-(1-hidroximetil-2-fenil-etil)-3-fenil-propionamida, Takeuchi H. *et al.*: Neurosciences, **9**(1), 1983, páginas 122-123 diz respeito a N-[1-hidroximetil-2-(4-hidroxifenil)-etil]-3-fenil-propionamida, a US 4.908.322 diz respeito a N-[1-hidroximetil-2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-3-(4-hidroxifenil)-propionamida e a US 6.110.992 diz respeito a compostos úteis para tratar doenças inflamatórias e imunológicas.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

A invenção presente diz respeito a novos compostos úteis no tratamento, na prevenção, e no controlo de doenças imuno-alérgicas, de doenças auto-imunes e de rejeição de órgãos e de tecidos após a transplantação.

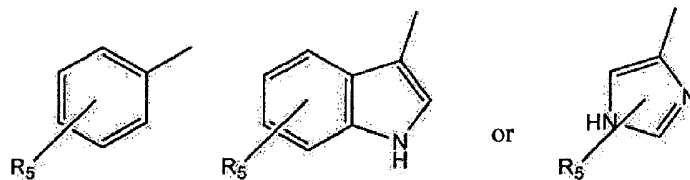
A invenção presente proporciona um composto representado pela estrutura da fórmula I



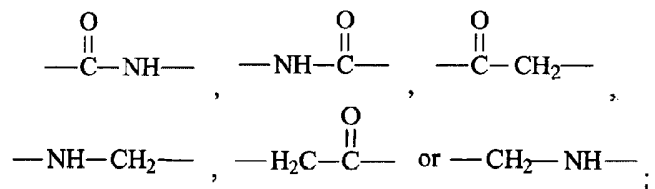
na qual

a linha a tracejado representa uma ligação, simples ou dupla;

Numa concretização, R_1 e R_2 são iguais ou diferentes, e são independentemente um do outro grupos representados pelas fórmulas:



nas quais R_5 seja H, OH ou OR_6 (em que R_6 seja um alquilo C_1-C_4 linear ou ramificado); e A-B é um grupo representado pela fórmula:



e

a) m seja um inteiro igual a 0 ou 1, n seja um inteiro igual a 1-500, e X seja O, $-\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$, ou $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$, ou b) m seja 1, n seja um inteiro igual a 0-500 e X seja CH_2O , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$; e

Z seja $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$, ou $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$

desde que o composto referido não seja N-cinamoíl-D,L-fenilalaninol, N-[1-hidroximetil-2-(1H-indol-3-il)-etil]-3-fenil-propionamida, N-[1-hidroximetil-2-fenil-etil]-3-(4-hidroxi-fenil)-propionamida, N-(1-hidroximetil-2-fenil-etil)-3-(1H-indol-3-il)-propionamida, N-(1-hidroximetil-2-fenil-etil)-3-fenil-propionamida, N-[1-hidroximetil-2-(4-hidroxifenil)-etil]-3-fenil-propionamida, nem N-[1-hidroximetil-2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-3-(4-hidroxifenil)-propionamida.

Numa concretização, m seja 1; e n seja um inteiro igual a 0-50.

Noutra concretização, n seja um inteiro de 1-100.

Noutra concretização, n seja um inteiro de 1-200.

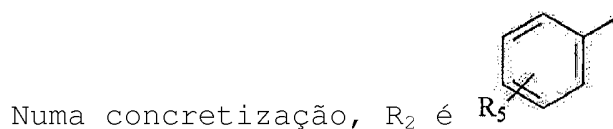
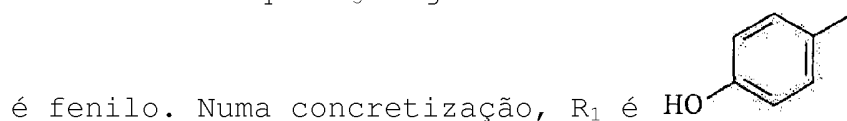
Noutra concretização ainda, n seja um inteiro de 1-500.

Por exemplo, n pode ser 1, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 25, 30, 33, 34, 35, 40, 45, 50, 60, 65, 68, 69, 70, ou 75. Preferivelmente, n é 1, 7, 12, 17, 34 ou 69.

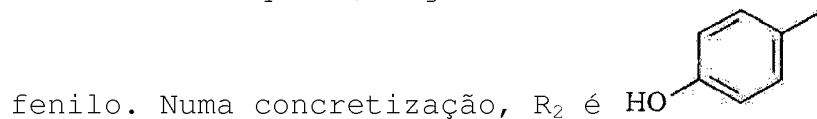
Noutra concretização ainda, a invenção presente proporciona os sais ou os hidratos do composto apresentado na estrutura com a fórmula I.



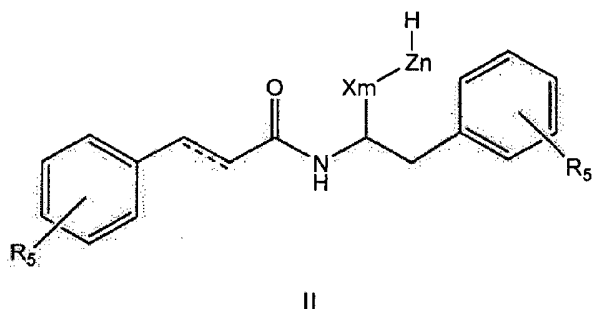
em que R_5 seja H ou OH. Noutra concretização, R_1



em que R_5 seja H ou OH. Numa concretização, R_2 é



Noutro aspecto, a invenção presente proporciona um composto representado pela estrutura com a fórmula II



na qual

a linha a tracejado representa uma ligação simples ou uma ligação dupla;

R_5 e R_5' sejam, independentemente um do outro, H, OH ou OR_6 , em que R_6 seja um grupo C_1-C_4 linear ou ramificado.

a) m seja um inteiro igual a 0 ou a 1, n seja um inteiro de 1-500 e X seja O, $-CH_2O$, $-CH_2CH_2O$, $-CH(CH_3)CH_2O$, ou $-CH_2CH(CH_3)O$; ou b) m seja 1, n seja um inteiro de 0-500, ou X seja $-CH_2O$, $-CH_2CH_2O$, $-CH(CH_3)CH_2O$ ou $-CH_2CH(CH_3)O$; e Z seja $-CH_2CH_2O$, $-CH(CH_3)CH_2O$, ou $-CH_2CH(CH_3)O$

desde que o composto referido não seja N-cinamoíl-D,L-fenilalaninol, N-[1-hidroximetil-2-(1H-indol-3-il)-etil]-3-fenil-propionamida, N-[1-hidroximetil-2-fenil-etil]-3-(4-hidroxi-fenil)-propionamida, N-(1-hidroximetil-2-fenil-etil)-3-(1H-indol-3-il)-propionamida, N-(1-hidroximetil-2-fenil-etil)-3-fenil-propionamida, N-[1-hidroximetil-2-(4-hidroxifenil)-etil]-3-fenil-propionamida,

nem N -[1-hidroximetil-2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-3-(4-hidroxifenil)-propionamida.

Numa concretização, m seja 1; e n seja um inteiro de 0-50.

Noutra concretização, n seja um inteiro de 1-100.

Noutra concretização, n seja um inteiro de 1-200.

Noutra concretização ainda, n seja um inteiro de 1-500.

Noutra concretização, n seja um inteiro de 5-75.

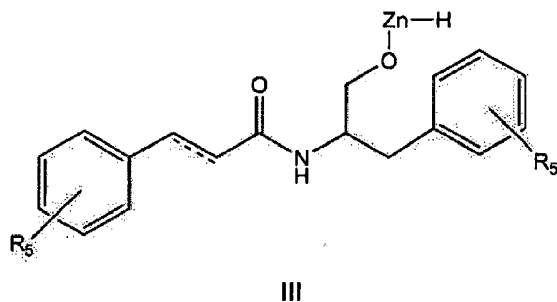
Por exemplo, n pode ser 1, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 25, 30, 33, 34, 35, 40, 45, 50, 60, 65, 68, 69, 70, ou 75. Preferivelmente, n é 1, 7, 12, 17, 34 ou 69.

Noutra concretização, a invenção presente proporciona os sais ou os hidratos do composto representado pela estrutura co a fórmula II.

Numa concretização, X é $-\text{CH}_2\text{O}$.

Numa concretização, m é 0. Noutra concretização, m é 1.

Além disto, a invenção presente proporciona um composto representado pela estrutura com a fórmula III



na qual a linha a tracejado representa uma ligação simples ou dupla; R_5 e R_5' são, independentemente um do outro, H, OH ou OR_6 (em que R_6 seja um grupo alquilo C_1-C_4 linear ou ramificado), Z é $-CH_2CH_2O-$, $-CH(CH_3)CH_2O-$, ou $-CH_2CH(CH_3)O-$, e n é um inteiro de 0-50,

desde que o composto referido não seja N-cinamoíl-D,L-fenilalaninol, N-[1-hidroximetil-2-(1H-indol-3-il)-etil]-3-fenil-propionamida, N-[1-hidroximetil-2-fenil-etil]-3-(4-hidroxi-fenil)-propionamida, N-(1-hidroximetil-2-fenil-etil)-3-(1H-indol-3-il)-propionamida, N-(1-hidroximetil-2-fenil-etil)-3-fenil-propionamide, N-[1-hidroximetil-2-(4-hidroxifenil)-etil]-3-fenil-propionamida, nem N-[1-hidroximetil-2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-3-(4-hidroxifenil)-propionamida.

Noutra concretização, n seja um inteiro de 1-100.

Noutra concretização, n seja um inteiro de 1-200.

Noutra concretização ainda, n seja um inteiro de 1-500.

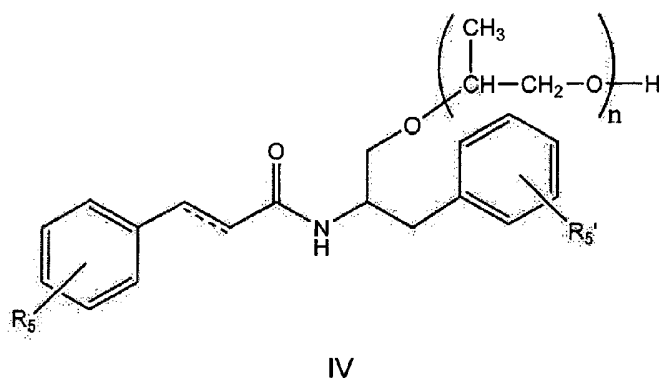
Noutra concretização, n seja um inteiro de 5-75.

Por exemplo, n pode ser 1, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 25, 30, 33, 34, 35, 40, 45, 50, 60, 65, 68, 69, 70, ou 75. Preferivelmente n é 1, 7, 12, 17, 34 ou 69.

Noutra concretização, a invenção presente proporciona os sais ou os hidratos do composto representado pela estrutura com a fórmula IV.

Numa concretização, Z é $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}-$.

Além disto, a invenção presente proporciona um composto representado pela estrutura com a fórmula IV



na qual a linha a tracejado representa uma ligação simples ou dupla;

R_5 e R_5' são, independentemente um do outro, H, OH ou OR_6 (em que R_6 seja um alquilo C_1-C_4 linear ou ramificado); e

Z é $-CH_2CH_2O$, $-CH(CH_3)CH_2O$, ou $-CH_2CH(CH_3)O$.

n é um inteiro de 0-50.

Noutra concretização, n seja um inteiro de 1-100.

Noutra concretização, n seja um inteiro de 1-200.

Noutra concretização ainda, n seja um inteiro de 1-500.

Noutra concretização, n seja um inteiro de 5-75.

Por exemplo, n pode ser 1, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 25, 30, 33, 34, 35, 40, 45, 50, 60, 65, 68, 69, 70, ou 75. Preferivelmente n é 1, 7, 12, 17, 34 ou 69.

Noutra concretização, a invenção presente proporciona os sais ou os hidratos do composto representado pela estrutura com a fórmula IV.

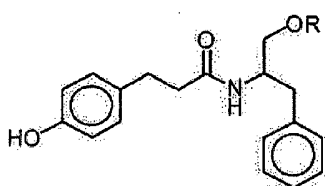
Numa concretização, R_5 é H. Noutra concretização, R_5 é OH.

Numa concretização, R_5' é H. Noutra concretização, R_5' é OH.

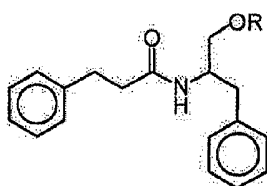
Numa concretização, n é um inteiro de 1-20. Noutra concretização, n é um inteiro de 10-20. Noutra concretização, n é 17.

Além disto, a invenção proporciona um composto com uma das Fórmulas A, B, C, D, E ou F:

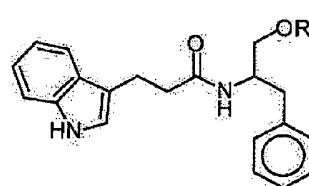
Fórmula A



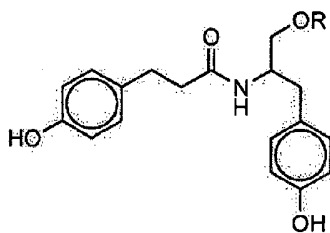
Fórmula B a B



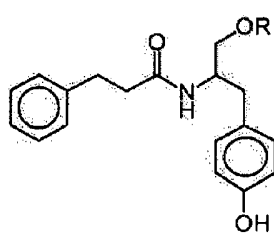
Fórmula C



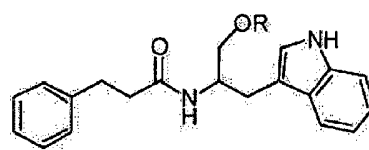
Fórmula D



Fórmula E



Fórmula F



nas quais R seja um polialquilenoglicol polimérico com n unidades, em que n seja um inteiro de 1-100;

desde que o composto referido não seja N-cinamoíl-D,L-fenilalaninol, N-[1-hidroximetil-2-(1H-indol-3-il)-etil]-3-fenil-propionamida, N-[1-hidroximetil-2-fenil-etil]-3-(4-hidroxi-fenil)-propionamida, N-(1-

hidroximetil-2-fenil-etil)-3-(1H-indol-3-il)-propionamida, N-(1-hidroximetil-2-fenil-etil)-3-fenil-propionamida, N-[1-hidroximetil-2-(4-hidroxifenil)-etil]-3-fenil-propionamida, nem N-[1-hidroximetil-2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-3-(4-hidroxifenil)-propionamida.

Numa concretização, o polialquilenoglicol polimérico é o poli-isopropilenoglicol.

O valor de n pode ser 1, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 25, 30, 33, 34, 35, 40, 45, 50, 60, 65, 68, 69, 70, ou 75. Preferivelmente, n é 1, 7, 12, 17, 34 ou 69.

Além disto, numa concretização, a invenção presente proporciona uma composição incluindo um ou mais compostos com as fórmulas I, II, III, IV, VII, A, B, C, D, E, ou F. Noutra concretização, a invenção presente proporciona uma composição farmacêutica incluindo com um ingrediente activo um ou mais compostos com as fórmulas I, II, III, IV, VII, A, B, C, D, E, ou F, em conjunto com um ou mais excipientes ou adjuvantes aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

Além disto, numa concretização, a invenção presente proporciona um ou mais compostos com as fórmulas I, II, III, IV, VII, A, B, C, D, E, ou F e/ou uma composição farmacêutica que contenha um ou mais compostos com as fórmulas I, II, III, IV, VII, A, B, C, D, E, ou F

para utilização no tratamento, na prevenção e no controle de doenças imuno-alérgicas em aplicações humanas bem como veterinárias. Numa concretização, a doença imuno-alérgica é a asma brônquica, a rinite alérgica, a psoríase ou a doença de Crohn.

Além disto, numa concretização, a invenção presente proporciona um ou mais compostos com as fórmulas I, II, III, IV, VII, A, B, C, D, E, ou F e/ou uma composição farmacêutica que contenha um ou mais compostos com as fórmulas I, II, III, IV, VII, A, B, C, D, E, ou F para utilização no tratamento, na prevenção e no controle de doenças auto-imunes em seres humanos, bem como em aplicações veterinárias. Numa concretização, a doença auto-imune é o lúpus eritematoso sistémico, a tiroidite auto-imune, a artrite reumatóide, a diabetes, a esclerose múltipla e a encefalomielite auto-imune experimental.

Além disto, numa concretização, a invenção presente proporciona um ou mais compostos com as fórmulas I, II, III, IV, VII, A, B, C, D, E, ou F e/ou uma composição farmacêutica que contenha um ou mais compostos com as fórmulas I, II, III, IV, VII, A, B, C, D, E, ou F para utilização no tratamento, na prevenção e no controle de rejeição de órgãos ou de tecidos transplantados em seres humanos bem como em aplicações veterinárias. Numa concretização, a rejeição de órgãos ou de tecidos transplantados é a rejeição de um rim, a rejeição de medula óssea, a rejeição de enxertos de pele, a rejeição de

enxertos cardíacos ou a doença crónica do enxerto contra o hospedeiro.

A não ser aonde se proporcionar algo em contrário, todos os termos científicos e técnicos utilizados neste documento têm os mesmos significados que são habitualmente atribuídos a esses termos por parte de indivíduos com conhecimentos médios das técnicas às quais esta invenção reporta. Embora se possam utilizar métodos e materiais semelhantes ou equivalentes aos descritos neste documento na prática ou nos testes da invenção presente, são descritos adiante métodos e materiais adequados.

A descrição acima define de uma forma razoavelmente ampla as características mais importantes da invenção presente para que a sua descrição pormenorizada que se segue possa ser entendida, e para que as contribuições presentes para a técnica possam ser mais bem avaliadas. Outros objectivos e características da invenção presente tornar-se-ão aparentes a partir da descrição pormenorizada quando considerada em conjunto com os desenhos que a acompanham. Deve entender-se, no entanto, que os desenhos foram concebidos apenas com os objectivos de ilustração e não com os de definição dos limites da invenção, relativamente aos quais se devem consultar as reivindicações apenas.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 75 sobre células de baço \pm ConA.

A Figura 2 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 77 sobre células de baço \pm ConA.

A Figura 3 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 75 + AV 77 sobre células de baço \pm ConA.

A Figura 4 é um gráfico de barras resumindo o efeito de AV 75 e de AV 77 sobre células de baço \pm ConA.

A Figura 5 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 75 sobre células de baço \pm ConA.

A Figura 6 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 75 sobre células de baço \pm ConA.

A Figura 7 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 81 sobre células de baço \pm ConA.

A Figura 8 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 82 sobre células de baço \pm ConA.

A Figura 9 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 86 sobre células de baço \pm ConA.

A Figura 10 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 87 sobre células de baço \pm ConA.

A Figura 11 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 75 sobre células de baço \pm PHA.

A Figura 12 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 75 sobre células de baço \pm PHA.

A Figura 13 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 76 sobre células de baço \pm PHA.

A Figura 14 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 77 sobre células de baço \pm PHA.

A Figura 15 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 74 sobre PMBC \pm PHA.

A Figura 16 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 75 sobre PMBC \pm PHA.

A Figura 17 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 76 sobre PMBC \pm PHA.

A Figura 18 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 77 sobre PMBC \pm PHA.

A Figura 19 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 72 e de AV 73 sobre PMBC \pm ConA, em relação às tratadas com ciclosporina A.

A Figura 20 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 74 sobre PMBC \pm ConA,

em relação às tratadas com ciclosporina A.

A Figura 21 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 75 sobre PMBC \pm ConA, em relação às tratadas com ciclosporina A.

A Figura 22 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 76 sobre PMBC \pm ConA, em relação às tratadas com ciclosporina A.

A Figura 23 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 77 sobre PMBC \pm ConA, em relação às tratadas com ciclosporina A.

A Figura 24 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 61, AV75, e AV 77 sobre PMBCs \pm ConA, em relação às tratadas com ciclosporina A.

A Figura 25 é um gráfico de barras representando o efeito de AV 61, AV75, e AV 77 sobre células dendríticas \pm ConA, em relação às tratadas com ciclosporina A.

As Figuras 26 A, B, e C

são gráficos de linhas representando os efeitos de AV 75 sobre a encefalomielite auto-imune experimental. A classificação

patológica é registada em função dos dias após o tratamento.

A Figura 27 A

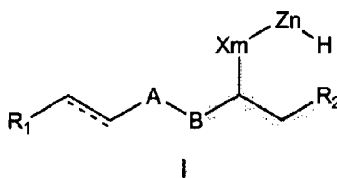
é um gráfico de barras resumindo o efeito de AV 75 sobre a reacção proliferativa a uma série de antigénios, por parte de linfócitos obtidos dos nodos linfáticos de murganho; A Figura 27 B representa o efeito de AV 75 sobre a reacção proliferativa ao LPS, por parte de linfócitos obtidos dos nodos linfáticos de murganho; A Figura 27 C representa o efeito de AV 75 sobre a reacção proliferativa a SEB, por parte de linfócitos obtidos dos nodos linfáticos de murganho; A Figura 27 D representa o efeito de AV 75, sobre a reacção proliferativa a ConA dos linfócitos obtidos dos nodos linfáticos de murganho; A Figura 27 E representa o efeito de AV 75 sobre a reacção proliferativa a PPD dos linfócitos obtidos dos nodos linfáticos de murganho; A Figura 27 F representa o efeito de AV 75 sobre a reacção proliferativa a PLP dos linfócitos obtidos dos nodos linfáticos de murganho; A Figura 27 G

representa o efeito de AV 75 sobre a reacção proliferativa a dos linfócitos de controlo tratados obtidos dos nodos linfáticos de murganho.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

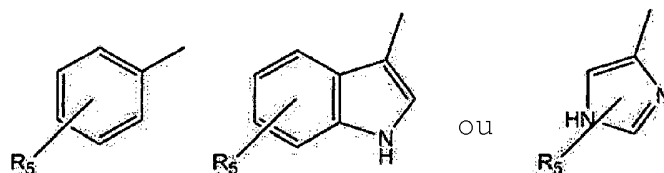
A invenção presente proporciona novos compostos e composições farmacêuticas úteis no tratamento úteis no tratamento de doenças imuno-alérgicas, doenças auto-imunes rejeição de transplantações de órgãos ou tecidos. A invenção presente um ou mais dos compostos representados pelas estruturas com as fórmulas I, II, III, IV, VII, A, B, C, D, E, ou F, para utilização no tratamento, prevenção e controlo de doenças imuno-alérgicas, doenças auto-imunes, rejeição de transplantações de órgãos ou tecidos.

Numa concretização, a invenção presente proporciona um composto representado pela estrutura com a fórmula I:



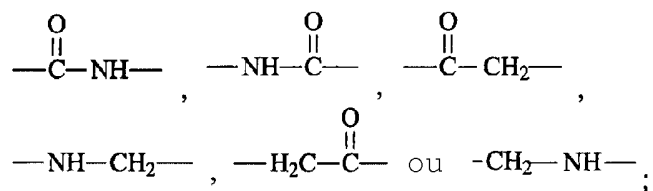
na qual

R_1 e R_2 sejam iguais ou diferentes, e sejam independentemente um do outro grupos representados pelas fórmulas;



nas quais

R_5 seja H, OH ou OR_6 em que R_6 seja um alquilo C_1-C_4 linear ou ramificado; A-B seja um grupo representado pela fórmula:



e

a) m seja um inteiro igual a 0 ou a 1, n seja um inteiro de 1-500, e

X seja O , $-CH_2O$, $-CH_2CH_2O$, $-CH(CH_3)CH_2O$, ou $-CH_2CH(CH_3)O$; ou b) m seja 1, n seja um inteiro de 0-500 e X seja CH_2O , $-CH_2CH_2$, $-CH(CH_3)CH_2O$ ou $-CH_2CH(CH_3)O$;

Z seja $-CH_2CH_2O$, $-CH(CH_3)CH_2O$, ou $-CH_2CH(CH_3)O$;

e os seus sais ou hidratos;

desde que o composto referido não seja N-cinamoíl-D,L-fenilalaninol, N-[1-hidroximetil-2-(1H-indol-3-il)-etil]-3-fenil-propionamida, N-[1-hidroximetil-2-fenil-etil]-3-(4-hidroxi-fenil)-propionamida, N-(1-hidroximetil-2-fenil-etil)-3-(1H-indol-3-il)-propionamida, N-(1-hidroximetil-2-fenil-etil)-3-fenil-propionamida, N-[1-hidroximetil-2-(4-hidroxifenil)-etil]-3-fenil-propionamida, nem N-[1-hidroximetil-2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-3-(4-hidroxifenil)-propionamida.

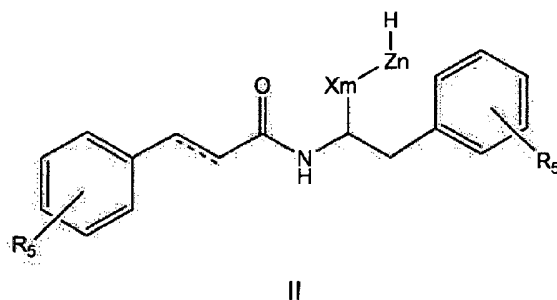
Noutra concretização, n seja um inteiro de 1-100.

Noutra concretização, n seja um inteiro de 1-200.

Noutra concretização ainda, n seja um inteiro de 1-500.

Por exemplo, n pode ser 1, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 25, 30, 33, 34, 35, 40, 45, 50, 60, 65, 68, 69, 70, ou 75. Preferivelmente, n é, 1, 7, 12, 17, 34 ou 69.

Noutra concretização, a invenção presente também proporciona um composto representado pela estrutura com a fórmula II:



na qual

R_5 e R_5' sejam independentemente um do outro H, OH ou OR_6 , em que R_6 seja um alquilo C_1-C_4 linear ou ramificado;

a) m seja um inteiro igual a 0 ou a 1, n seja um inteiro of 1-500 e

X seja 0, $-CH_2O$, $-CH_2CH_2O$, $-CH(CH_3)CH_2O$, ou $-CH_2CH(CH_3)O$; ou b) m seja 1, n seja um inteiro de 0-500 e X seja $-CH_2O$, $-CH_2CH_2O$, $-CH(CH_3)CH_2O$, ou $-CH_2CH(CH_3)O$;

Z seja $-CH_2CH_2O$, $-CH(CH_3)CH_2O$, ou $-CH_2CH(CH_3)O$;

e os seus sais ou hidratos

desde que o referido composto não seja N-cinamoíl-D,L-fenilalaninol, N-[1-hidroximetil-2-(1H-indol-3-il)-etil]-3-fenil-propionamida, N-[1-hidroximetil-2-fenil-etil]-3-(4-hidroxi-fenil)-propionamida, N-(1-hidroximetil-2-fenil-etil)-3-(1 H-indol-3-il)-propionamida, N-(1-hidroximetil-2-fenil-etil)-3-fenil-propionamida, N-[1-

hidroximetil-2-(4-hidroxifenil)-etil]-3-fenil-propionamida,
nem N-[1-hidroximetil-2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-3-(4-
hidroxifenil)-propionamida.

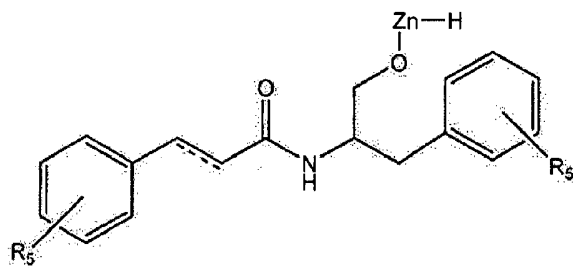
Noutra concretização, n seja um inteiro de 1-100.

Noutra concretização, n seja um inteiro de 1-200.

Noutra concretização ainda, n seja um inteiro de
1-500.

Por exemplo, n pode ser 1, 5, 6, 7, 8, 10, 11,
12, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 25, 30, 33, 34, 35, 40, 45, 50,
60, 65, 68, 69, 70, ou 75. Preferivelmente, n é 1, 7, 12,
17, 34 ou 69.

Noutra concretização, a invenção presente
proporciona um composto representado pela estrutura com a
fórmula III:



III

na qual

R_5 e R_5' sejam independentemente um do outro H, OH ou OR_6 , em que R_6 seja alquilo C_1-C_4 linear ou ramificado;

Z seja $-CH_2CH_2O$, $-CH(CH_3)CH_2O$, ou $-CH_2CH(CH_3)O$;

n seja um inteiro de 0-50;

e os seus sais ou hidratos,

desde que o referido composto não seja N-cinamoíl-D,L-fenilalaninol, N-[1-hidroximetil-2-(1H-indol-3-il)-etil]-3-fenil-propionamida, N-[1-hidroximetil-2-fenil-etil]-3-(4-hidroxifenil)-propionamida, N-(1-hidroximetil-2-fenil-etil)-3-(1H-indol-3-il)-propionamida, N-(1-hidroximetil-2-fenil-etil)-3-fenil-propionamida, N-[1-hidroximetil-2-(4-hidroxifenil)-etil]-3-fenil-propionamida, nem N-[1-hidroximetil-2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-3-(4-hidroxifenil)-propionamida. Noutra concretização, n seja um inteiro de 1-100.

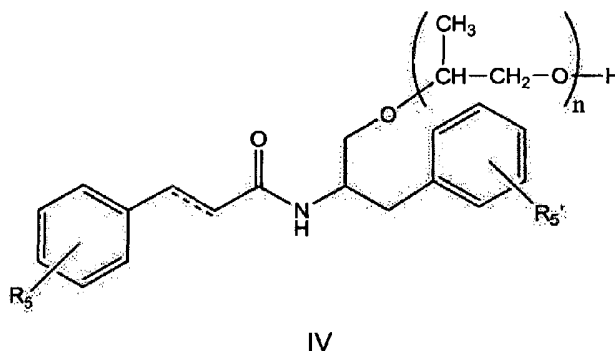
Noutra concretização, n seja um inteiro de 1-200.

Noutra concretização ainda, n seja um inteiro de 1-500.

Noutra concretização, n seja um inteiro de 5-75.

Por exemplo, n pode ser 1, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 25, 30, 33, 34, 35, 40, 45, 50, 60, 65, 68, 69, 70, ou 75. Preferivelmente, n é 1, 7, 12, 17, 34 ou 69.

A invenção presente proporciona um composto representado pela estrutura com a fórmula IV:



na qual

R_5 e R_5' sejam independentemente um do outro H, OH ou OR_6 , em que seja R_6 alquilo C_1-C_4 linear ou ramificado;

n seja um inteiro de 0-50;

e os seus sais ou hidratos,

desde que o composto referido não seja N-cinamoíl-D,L-fenilalaninol, N-[1-hidroximetil-2-(1 H-indol-3-il)-etil]-3-fenil-propionamida, N-[1-hidroximetil-2-fenil-etil]-3-(4-hidroxifenil)-propionamida, N-(1-

hidroximetil-2-fenil-etil)-3-(1H-indol-3-il)-propionamida, N-(1-hidroximetil-2-fenil-etil)-3-fenil-propionamida, N-[1-hidroximetil-2-(4-hidroxifenil)-etil]-3-fenil-propionamida, nem N-[1-hidroximetil-2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-3-(4-hidroxifenil)-propionamida.

Noutra concretização, n seja um inteiro de 1-100.

Noutra concretização, n seja um inteiro de 1-200.

Noutra concretização ainda, n seja um inteiro de 1-500.

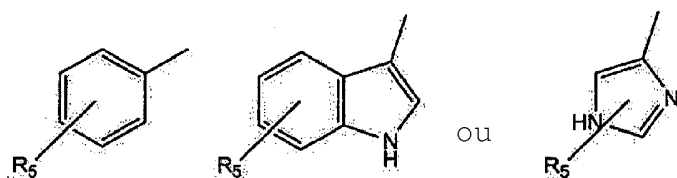
Noutra concretização, n seja um inteiro de 5-75.

Por exemplo, n pode ser 1, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 25, 30, 33, 34, 35, 40, 45, 50, 60, 65, 68, 69, 70, ou 75. Preferivelmente, n é 1, 7, 12, 17, 34 ou 69.

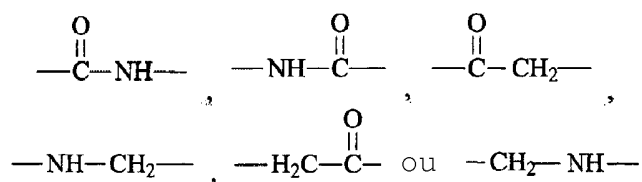
Tal como s eutiliza neste documento, um grupo "alquilo" refere um hidrocarboneto alifático saturado, incluindo grupos alquilo com cadeia linear, com cadeia ramificada, e cíclicos. Numa concretização, o grupo alquilo tem 1-4 carbonos. Noutra concretização, o grupo alquilo é um grupo metilo. Noutra concretização, o grupo alquilo é um grupo etilo. Noutra concretização, o grupo alquilo é um grupo propilo. Noutra concretização, o grupo alquilo é um grupo butilo. O grupo alquilo pode ser não substituído ou

ser substituído com um ou mais grupos seleccionados de entre halogéneo, hidroxilo, alcoxicarbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, tio e tioalquilo.

Numa concretização, R_1 e R_2 são iguais ou diferentes nos compostos da invenção, e, independentemente um do outro, são grupos representados pela fórmula:



Numa concretização, A-B é um grupo representado pela seguinte fórmula:



Numa concretização, m seja um inteiro de 0 ou 1, n seja um inteiro de 1-500 e X seja O, $-\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$, ou $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$; ou m seja 1, n seja um inteiro de 0-500 e X seja $-\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$, ou $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$;

Numa concretização, Z seja $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$, ou $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$.

Numa concretização, n seja um inteiro de 0-50, quando $m = 1$. Noutra concretização, n seja um inteiro de 1-20. Noutra concretização, n seja um inteiro de 10-20. Noutra concretização, n seja 17. Em diversas outras concretizações, n seja 1, 7, 12, ou 34. Noutras concretizações, n seja um inteiro de 1-100, um inteiro de entre 1-200, um inteiro de entre 1-500. Noutra concretização, n seja um inteiro de 5-75. Por exemplo, n pode ser 1, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 25, 30, 33, 34, 35, 40, 45, 50, 60, 65, 68, 69, 70, ou 75. Preferivelmente, n é 1, 7, 12, 17, 34 ou 69.

Numa concretização, R_5 seja H, OH ou OR_6 .

Numa concretização, R_5' seja H, OH ou OR_6 .

Numa concretização, R_6 seja alquilo C_1 - C_4 linear ou ramificado.

As metodologias sintéticas para se obterem os compostos estão descritas em pormenor na secção dos Exemplos, adiante. No entanto, deverá ser aparente a um indivíduo com conhecimentos da técnica que os compostos da invenção presente podem ser preparados por qualquer um dos métodos sintéticos viáveis e que as sínteses incluídas na Secção de pormenores Experimentais não são, em nenhuma acepção, limitativas. Um especialista da técnica conhecerá diversos métodos sintéticos para a preparação destes compostos. Podem também modificar-se mais os compostos da

invenção de acordo com as regras da química. Estas modificações incluem a adição de diversos substituintes (por exemplo, a hidroxilação, a carboxilação, a metilação, etc.), a geração dos enantiómeros, a criação de sais de adição a ácidos ou a bases, e outras semelhantes. Incluem-se em outras modificações adicionarem-se polímeros polialquilenoglicol.

Podem sintetizar-se os compostos da invenção como conjugados com polialquilenoglicol (PAG). Incluem-se nos polímeros típicos utilizados para a conjugação o poli(etilenoglicol) (PEG), também denominado poli(óxido de etileno) (PEO) e o polipropilenoglicol (incluindo poli(isopropilenoglicol)). Utilizam-se amiúde estes conjugados para aumentar a solubilidade e a estabilidade para prolongar a vida média de moléculas na circulação sanguínea.

Na sua forma mais habitual, um polialquilenoglicol (PAG), tal como o PEG é um polímero linear terminado em cada uma das suas extremidades por grupos hidroxilo:



O polímero acima, alfa-ómega-dihidroxi-poli(etilenoglicol), também pode ser representado como HO-PEG-OH, entendendo-se que o símbolo -PEG- representa a seguinte unidade estrutural:



em que n terá tipicamente valores de entre cerca de 4 e cerca de 10,000. Utiliza-se habitualmente o PEG sob a forma de metoxi-PEG-OH, ou mPEG, num dos terminais do qual se encontra o grupo metoxilo relativamente inerte, enquanto o outro terminal é um grupo hidroxilo que está sujeito a modificações químicas fáceis. Além disto, pode substituir-se o PEG, em muitas das suas aplicações, por copolímeros aleatórios ou em blocos de diferentes óxidos de alquilenos (por exemplo, óxido de etileno e óxido de propileno), que se relacionam muito proximamente com o PEG em termos da sua química.

Os PAG são polímeros que apresentam tipicamente as propriedades de solubilidade em água e em muitos solventes orgânicos, uma ausência de toxicidade, bem como de imunogenicidade. Uma utilização dos PAG é a sua ligação covalente do polímero a moléculas insolúveis, para se prepararem espécies PAG-molécula, "conjugadas", que são solúveis. Por exemplo, demonstrou-se que o fármaco insolúvel em água, paclitaxel, quando acoplado a PEG, origina uma espécie solúvel em água. Greenwald, *et al.*, J. Org. Chem., **60**: 331-336 (1995).

Os compostos polialquilados da invenção contêm tipicamente entre 1 e 500 unidades monoméricas. Outros compostos PAG da invenção contêm entre 1 e 200 unidades

monoméricas. Ainda outros compostos PAG da invenção contêm entre 1 e 100 unidades monoméricas. Por exemplo, o polímero pode conter 1, 10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, ou 100 unidades monoméricas. Alguns compostos da invenção contêm polímeros que incluem entre 5 e 75 ou entre 1 e 50 unidades monoméricas. Por exemplo, o polímero pode conter 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 25, 30, 33, 34, 35, 40, 45, 50, 60, 65, 68, 69, 70, ou 75 unidades monoméricas. Preferivelmente, n é 7, 12, 17, 34 ou 69. Os polímeros podem ser lineares ou ramificados.

Deve entender-se que os compostos que foram modificados por adição de uma espécie PAG podem incluir uma mistura de polímeros possuindo um número variável de unidades monoméricas. Tipicamente, a síntese de um composto modificado com PAG (por exemplo, um conjugado com PAG) originará uma população com moléculas possuindo uma distribuição de Poisson em termos do número de unidades monoméricas por polímero no conjugado. Deste modo, um composto descrito como possuindo $N = 7$ unidades monoméricas refere-se não apenas aos polímeros actuais na medida em que a população que é descrita como tendo $N=7$ unidades monoméricas, engloba uma população de moléculas para as quais o pico da distribuição é 7. A distribuição de unidades monoméricas numa dada população pode ser determinada, por exemplo, por ressonância magnética nuclear (RMN) ou por espectrometria de massa (MS).

Ao longo de todo este pedido, utiliza-se uma terminologia convencional para designar os isómeros tal como se descrevem adiante e nos livros de texto apropriados que são do conhecimento dos indivíduos com conhecimentos médios da técnica. (veja-se, por exemplo, Principles in Biochemistry, Lehninger (ed.), páginas 99-100, Worth Publishers, Inc. (1982) Nova Iorque, NY; Organic Chemistry, Morrison e Boyd, 3ª Edição, Capítulo 4, Allyn and Bacon, Inc., Boston, MA (1978).

Determinados compostos da invenção presente podem existir sob formas geométricas ou estereoisoméricas específicas. A invenção presente inclui todos estes compostos, incluindo os isómeros *cis* e *trans*, os enantiómeros *R* e *S*, os diastereómeros, os isómeros (D), os isómeros (L), as suas misturas racémicas, e outras suas misturas, que se encontram adentro do âmbito da invenção. Podem estar presentes mais átomos de carbono assimétricos num substituinte tal como um grupo alquilo. Pretende-se que todos estes isómeros, bem como as suas misturas, estejam incluídos nesta invenção.

Refere-se como centro quiral qualquer átomo de carbono portador de quatro substituintes diferentes. Um centro quiral pode ocorrer sob duas formas isoméricas diferentes. Estas formas são idênticas em todas as suas propriedades químicas e físicas, com uma excepção, a direcção da polarização de luz polarizada plana. Referem-se estes compostos como sendo "opticamente activos" isto é,

estes compostos conseguem rodar o plano de polarização da luz numa direcção ou na outra.

Os quatro grupos substituintes diferentes ligados a um carbono podem assumir uma de duas disposições espaciais diferentes. Estas disposições não são imagens num espelho sobreponíveis uma da outra e são referidas como isómeros ópticos, enantiómeros, ou estereoisómeros. Uma solução de um estereoisómero de um determinado composto rodará o plano de polarização da luz polarizada plana para a esquerda e ele é denominado o isómero levorrotatório [designado (-)]; o outro estereoisómero do composto rodará o plano de polarização da luz polarizada plana de uma rotação de igual valor, mas para a direita, e é denominado isómero dextrorrotatório [designado (+)].

O sistema R S foi inventado para se evitarem ambiguidades quando um composto contiver dois ou mais centros quirais. Em geral, designa-se o sistema estabelecendo uma ordem de prioridades dos diferentes átomos substituintes em torno de um átomo de carbono assimétrico, por número atómico decrescente ou por ordem de densidade de valência decrescente quando o grupo mais pequeno ou de menos prioridade estiver a apontar directamente para o lado contrário ao do observador. As diferentes prioridades são bem conhecidas na técnica e estão descritas na página 99 do Lehninger. Quando se verificar que a ordem de prioridade decrescente é no sentido dos ponteiros do relógio, a configuração em torno

do centro quiral é referida como R; quando se verificar que a ordem de prioridade decrescente é no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio, a configuração em torno do centro quiral é referida como S. Nomeia-se cada um dos centros quirais consoante a orientação dos seus substituintes utilizando este sistema.

No caso, por exemplo, de se pretender um determinado enantiómero de um composto da invenção presente, ele pode ser preparado por síntese assimétrica, ou por derivação com um auxiliar quiral, em que a mistura diastereomérica resultante seja separada e se clive o grupo auxiliar para se obterem os enantiómeros pretendidos puros. Em alternativa, quando a molécula contiver um grupo funcional básico, tal como amino, ou um grupo funcional ácido, tal como carboxilo, formam-se sais diastereoméricos com um ácido ou com uma base apropriados e opticamente activos, e em seguida resolvem-se os diastereómeros por cristalização fraccionada ou por cromatografia, meios bem conhecidos na técnica, recuperando-se subsequentemente os enantiómeros puros.

As composições e as composições farmacêuticas da invenção presente incluem um ou mais dos compostos da invenção presente, quer sob uma forma pura, quer parcialmente pura. De uma forma semelhante, os métodos da invenção presente incluem utilizar-se um ou mais compostos, em que os compostos estejam sob uma forma pura, ou uma forma parcialmente pura.

Numa concretização, uma composição da invenção inclui pelo menos um dos compostos da invenção presente, isto é, um dos compostos representados pelas estruturas com as fórmulas I, II, III, IV, VII, A, B, C, D, E, ou F. Noutra concretização, uma composição da invenção inclui uma mistura de pelos menos dois dos compostos representados pelas estruturas com as fórmulas I, II, III, IV, VII, A, B, C, D, E, ou F. Noutra concretização, uma composição da invenção inclui uma mistura de pelo menos cinco dos compostos representados pelas estruturas com as fórmulas I, II, III, IV, VII, A, B, C, D, E, ou F. Noutra concretização, uma composição da invenção inclui uma mistura de pelo menos dez dos compostos representados pelas estruturas com as fórmulas I, II, III, IV, VII, A, B, C, D, E, ou F.

Verificou-se agora de uma forma surpreendente que um ou mais compostos representados pelas estruturas com as fórmulas I, II, III, IV, VII, A, B, C, D, E, ou F são eficazes contra uma muito grande variedade de doenças e estados imuno-alérgicos. As doenças imuno-alérgicas são doenças associadas a alergia, do sistema imunológico. São exemplos não limitativos de doenças imuno-alérgicas contra as quais os compostos da invenção presente são activos a asma brônquica, a rinite alérgica, a psoríase e a doença de Crohn.

Deste modo, numa concretização, a invenção presente proporciona um composto para utilização no tratamento, prevenção e controlo de doenças imuno-alérgicas em seres humanos bem como em aplicações veterinárias. Numa concretização, são utilizados um ou mais compostos representados pelas estruturas com as fórmulas I, II, III, IV, VII, A, B, C, D, E, ou F. Noutra concretização, a utilização inclui administrar-se a um sujeito uma composição farmacêutica incluindo um ou mais compostos representados pelas estruturas com as fórmulas I, II, III, IV, VII, A, B, C, D, E, ou F.

Verificou-se agora surpreendentemente que um ou mais compostos representados pelas estruturas com as fórmulas I, II, III, IV, VII, A, B, C, D, E, ou F são eficazes contra uma grande variedade de estados e de doenças auto-imunes. As doenças auto-imunes são doenças que ocorrem quando os tecidos do corpo são atacados por engano pelo próprio sistema imunológico. O sistema imunológico é uma organização complexa de células e anticorpos normalmente concebidos para "procurar e destruir" invasores do corpo, em especial infecções. Os doentes com estas doenças têm no seu sangue anticorpos que alvejam os tecidos dos seus próprios corpos, aonde podem estar associados a inflamações. São exemplos não limitativos de doenças auto-imunes contra as quais os compostos da invenção presente são activos o lúpus eritematoso sistémico, a tiroidite auto-imune, a artrite reumatóide, a diabetes, a esclerose múltipla e a encefalomielite auto-imune experimental.

Deste modo, numa concretização, a invenção presente proporciona um composto para utilização no tratamento, na prevenção e no controlo de doenças auto-imunes em seres humanos, bem como em aplicações veterinárias. Numa concretização, a utilização inclui administrar-se a um sujeito um ou mais compostos representados pelas estruturas com as fórmulas I, II, III, IV, VII, A, B, C, D, E, ou F. Noutra concretização, a utilização inclui administrar-se a um sujeito uma composição farmacêutica incluindo um ou mais compostos representados pelas estruturas com as fórmulas I, II, III, IV, VII, A, B, C, D, E, ou F.

Verificou-se agora surpreendentemente que um ou mais compostos representados pelas estruturas com as fórmulas I, II, III, IV, VII, A, B, C, D, E, ou F são eficazes contra a rejeição de transplantes de órgãos ou de tecidos. Numa concretização, a rejeição da transplantação de órgãos ou tecidos é uma rejeição de medula óssea, a rejeição de enxertos de pele, a rejeição de transplantes cardíacos ou a doença crónica do enxerto contra o hospedeiro.

Deste modo, numa concretização, a invenção presente proporciona um composto para utilização no tratamento, prevenção e controlo de rejeição de transplantes de órgãos ou de tecidos em seres humanos bem como em aplicações veterinárias. Numa concretização, a

utilização inclui administrar-se a um sujeito um ou mais compostos representados pelas estruturas com as fórmulas I, II, III, IV, VII, A, B, C, D, E, ou F. Noutra concretização, a utilização inclui administrar-se a um sujeito uma composição farmacêutica que inclua um ou mais compostos representados pelas estruturas com as fórmulas I, II, III, IV, VII, A, B, C, D, E, ou F.

Os métodos de administração são bem conhecidos dos indivíduos com conhecimentos da técnica. Incluem-se nos métodos de administração embora não se limitem a estes, as administrações por via parenteral, transdérmica, intramuscular, endovenosa, intradérmica, intranasal, subcutânea, intraperitoneal, ou intraventricular ou rectal. Os especialistas da técnica conhecem os métodos e os meios de administração. Por exemplo, vejam-se as Patentes US N^{os}: 5.693.622; 5.589.466; 5.580.859; e 5.566.064.

Além disto, a invenção presente proporciona uma composição farmacêutica que contém a título de ingrediente activo um ou mais compostos da invenção presente, em conjunto com um ou mais excipientes aceitáveis do ponto de vista farmacêutico. Tal como se utiliza neste documento, "composição farmacêutica" pode significar uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de um ou mais compostos da invenção presente, em conjunto com excipientes e/ou veículos adequados, para o tratamento de doenças imuno-alérgicas, de doenças auto-imunes, ou de rejeição de transplantações de órgãos ou tecidos. Uma "quantidade

eficaz do ponto de vista terapêutico", tal como se utiliza neste documento, refere-se à quantidade que proporciona um efeito terapêutico sobre um determinado estado, seguindo-se um determinado regime de administração. Podem administrar-se estas composições por qualquer um dos métodos listados acima neste documento.

Um aspecto adicional da invenção inclui um composto da invenção em combinação com outros compostos da invenção. Um composto da invenção também pode ser administrado em combinação com um agente anti-inflamatório, com um imunossupressor, com um agente antiviral, ou com outros semelhantes. Além disto, os compostos da invenção podem ser administrados em combinação com um agente quimioterapêutico tal como um agente alquilante, um anti-metabolito, um inibidor da mitose ou um antibiótico citotóxico, tal como se descreveu acima. Em geral, as formas de dosagem disponíveis dos agentes terapêuticos conhecidos serão adequadas para utilização nestas combinações.

Inclui-se em "terapia de combinação" (ou "co-terapia") a administração de um composto da invenção e de pelo menos um segundo agente, como parte de um regime de tratamento específico que se pretende proporcione o efeito benéfico em razão da co-actuação destes agentes terapêuticos. O efeito benéfico da combinação inclui, mas não se limita a, uma co-actuação farmacocinética ou farmacodinâmica resultando da combinação de agentes

terapêuticos. A administração destes agentes terapêuticos em combinação é tipicamente levada a cabo ao longo de um determinado período de tempo (em geral minutos, horas, dias ou semanas consoante a combinação seleccionada). A expressão "terapia de combinação" pode, mas em geral não é assim, pretender incluir a administração de dois ou mais destes agentes terapêuticos integrando regimes de monoterapia distintos, os quais incidentalmente e arbitrariamente resultem em combinações da invenção presente.

"Terapia de combinação" pretende incluir a administração destes agentes terapêuticos de um modo sequencial, isto é, na qual cada agente terapêutico seja administrado numa altura diferente, bem como a administração destes agentes terapêuticos, ou de pelo menos dois dos agentes terapêuticos, substancialmente em simultâneo. Pode conseguir-se uma administração substancialmente simultânea, por exemplo, administrando ao sujeito uma única cápsula contendo uma razão fixa dos diversos agentes terapêuticos, ou múltiplas cápsulas, cada uma para um dos agentes terapêuticos.

A administração de cada agente terapêutico de um modo sequencial ou substancialmente em simultâneo pode ser levada a cabo por qualquer uma das vias apropriadas incluindo, mas não se limitando a, vias orais, vias endovenosas, vias intramusculares, e absorção directa através das membranas dos tecidos mucosos. Podem

administrar-se os agentes terapêuticos pela mesma via ou por vias diferentes. Por exemplo, pode administrar-se um primeiro agente terapêutico ou a combinação seleccionada por injeção endovenosa enquanto os restantes agentes terapêuticos a combinação podem ser administrados por via oral. Em alternativa, por exemplo, podem administrar-se todos os agentes terapêuticos por via oral ou podem administrar-se todos os agentes terapêuticos por injeção endovenosa. A sequência segundo a qual são administrados os agentes terapêuticos não é crítica.

"Terapia de combinação" também pode incluir a administração dos agentes terapêuticos tal como descritos acima em combinação suplementar com outros agentes biologicamente activos e com terapias não baseadas em fármacos (por exemplo, cirurgia ou tratamento com radiação). Quando a terapêutica de combinação incluir também um tratamento não baseado em fármacos, este tratamento não baseado em fármacos pode ser levado a cabo em qualquer altura conveniente desde que o efeito benéfico da co-actuação da combinação dos agentes terapêuticos e do tratamento não baseado em fármacos seja conseguido. Por exemplo, em casos apropriados, consegue-se o efeito benéfico mesmo quando o tratamento não baseado em fármacos é afastado no tempo em relação à administração dos agentes terapêuticos, de uma duração de dias ou mesmo de semanas.

Os compostos da invenção e o outro agente farmacologicamente activo podem ser administrados a um

doente em simultâneo, sequencialmente ou em combinação. Será entendido que quando se utilizar uma combinação da invenção, o composto da invenção e o outro agente farmacologicamente activo podem encontrar-se no mesmo veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico e podem portanto ser administrados em conjunto. Eles podem encontrar-se em veículos farmacêuticos em separado tais como formas de dosagem oral habituais, que são tomadas em simultâneo. O termo "combinação" também se refere ao caso em que se proporcionam os compostos em formas de dosagem em separado as quais se administram sequencialmente.

Podem administrar-se as composições e terapias de combinação da invenção em combinação com uma série de excipientes farmacêuticos, incluindo agentes estabilizadores, veículos e/ou formulações para encapsular tais como se descrevem neste documento.

Numa concretização, as composições da invenção presente são formuladas como formas de dosagem oral ou parentérica, tais como comprimidos não revestidos, comprimidos revestidos, pílulas, cápsulas, pós, granulados, dispersões ou suspensões. Noutra concretização, as composições da invenção presente são formuladas para administração endovenosa. Noutra concretização, formulam-se os compostos da invenção presente sob a forma de um unguento, creme ou gel para administração transdérmica. Noutra concretização, formulam-se os compostos da invenção presente como um aerossol ou uma aspersão para aplicação

nasal. Noutra concretização, formulam-se as composições da invenção presente numa forma de dosagem líquida. Incluem-se nos exemplos de formas de dosagem líquida adequadas as soluções ou as suspensões aquosas, em gorduras e óleos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, álcoois ou outros solventes orgânicos, incluindo ésteres, as emulsões, xaropes ou elixires, soluções e/ou suspensões.

Os excipientes e veículos apropriados podem ser sólidos ou líquidos seleccionando-se em geral o seu tipo consoante o tipo de administração que se vai utilizar. Também se podem utilizar lipossomas como veículo da composição. Incluem-se nos exemplos de veículos sólidos apropriados a lactose, a sacarose, a gelatina e o agar. As formas de dosagem oral podem conter aglomerantes, lubrificantes, diluentes, agentes desintegrantes, corantes, de sabor, indutores de fluxo, e de fusão, apropriados. As formas de dosagem líquida podem conter, por exemplo, solventes, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensão, diluentes, edulcorantes, espessantes, e de fusão, que sejam apropriados. As formas parentéricas e endovenosas também devem incluir minerais e outros materiais que façam com que elas sejam compatíveis com o tipo de injeção ou sistema de administração seleccionado.

Esta invenção é ilustrada em seguida na secção de Exemplos, que se segue. Esta secção foi incluída para ajudar a fazer compreender a invenção mas não se destina a, e não deve ser interpretada para, limitar de forma nenhuma

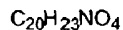
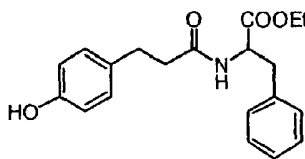
a invenção, tal como se define nas reivindicações que se seguem a ela.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1: Síntese dos compostos

Sintetizaram-se os compostos da invenção, e caracterizaram-se, tal como se descreve adiante.

AV 23



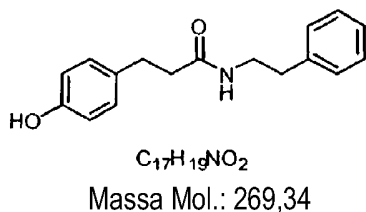
Massa Mol.: 341,40

Aqueceram-se ao refluxo 0,66 g, 4 mM de ácido 4-hidroxicinâmico e 4 mL de cloreto de tionilo em 30 mL de ciclohexano durante 2 horas. Por evaporação obteve-se um sólido amarelo ao qual se adicionaram 0,9 g, 4 mM, de sal de HCl do éster etílico de alanina, 30 mL de diclorometano e 1 mL de trietilamina. Depois de se agitar 2 horas à temperatura ambiente, adicionaram-se água e KOH até pH neutro e extraiu-se a mistura reaccional com diclorometano. Por evaporação obteve-se um óleo amarelo-claro viscoso, que se triturou e recristalizou de etanol para se obterem 0,25 g, 18 %, de um sólido branco, p.f. 213.

RMN CDCl_3 7,30-6,9 (9H,m), 4,20 (2H, q, $J=7,0$ Hz), 3,30 (1H,m), 3,10 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,90 (2H,m), 2,60 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 1,35 (3H, t, $J=7,0$ Hz).

MS 341 M^+ (10%), 277 (15), 194 (20), 165 (M-éster fenetílico, 100 %), 149 (65) m/e.

AV 24

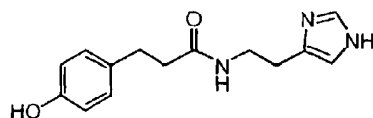


Aqueceram-se ao refluxo 0,66 g, 4 mM de ácido 4-hidroxicinâmico e 4 mL de cloreto de tionilo em 30 mL de ciclohexano durante 2 horas. Por evaporação obteve-se um sólido amarelo-claro ao qual se adicionaram 0,5 g, 4,1 mM, de fenetilamina, 30 mL de diclorometano e 0,6 mL de trietilamina. Agitou-se durante 2 horas à temperatura ambiente, adicionaram-se água e KOH até pH neutro e extraiu-se a mistura reaccional com diclorometano. Por evaporação obteve-se um óleo viscoso que se recristalizou de etanol para se obterem 0,3 g de um sólido branco, 28 %, p.f. 165.

RMN acetona- d_6 7,35-6,75 (9H,m), 3,40 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 2,90 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,75 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,42 (2H, t, $J=7,1$ Hz). Fenetilamina: RMN em acetona- d_6 7,2 (5H,m), 2,96 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,75 (2H, t, $J=7,2$ Hz).

MS 269 (M^+ , 100 %), 178 (M-benzilo) m/e.

AV 26



$C_{14}H_{17}N_3O_2$

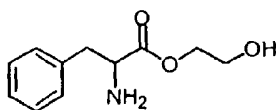
Massa Mol.: 259,30

Aqueceram-se ao refluxo 0,66 g, 4 mM de ácido 4-hidroxicinâmico e 4 mL de cloreto de tionilo em 30 mL de ciclohexano durante 2 horas. Por evaporação obteve-se um sólido amarelo-claro ao qual se adicionaram 0,5 g, 4,1 mM, de histidinamina, 30 mL de diclorometano e 0,5 mL de trietilamina. Agitou-se durante 2 horas à temperatura ambiente, adicionaram-se água e KOH até pH neutro e extraiu-se a mistura reaccional com diclorometano. Por evaporação obteve-se um óleo viscoso que se recristalizou de etanol para se obterem 0,15 g de um sólido branco, 15 %, p.f. 245.

RMN em acetona- d_6 7,35- (6H, m), 3,42 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 2,93 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,73 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,45 (2H, t, $J=7,1$ Hz).

MS 259 (M^+ , 17 %), 239 (25), 213 (18), 194 (100 %), 185 (37) m/e.

AV 27



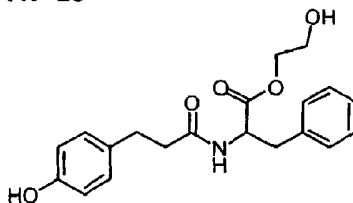
$C_{11}H_{15}NO_3$

Massa Mol.: 209,24

Aqueceram-se ao refluxo 3,2 g de DL-fenilalanina, 20 mL de etilenoglicol e 7 mL de cloreto de tionilo, durante 2 horas. Uma separação tal como acima proporcionou 1,3 g de um óleo que se utilizou na síntese de **AV 28**.

RMN acetona- d_6 7,35- (5H, m), 4,50, 3,27, 2,90 (3H, 12 linhas ABX), 4,32 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 3,76 (2H, t, $J=7,0$ Hz).

AV 28



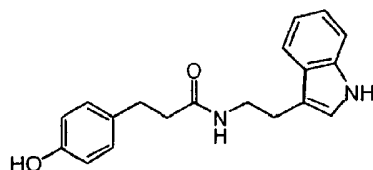
$C_{20}H_{23}NO_5$

Massa Mol.: 357,40

Aqueceram-se ao refluxo 1 g, 6 mM, de ácido 4-hidroxicinâmico e 5 mL de cloreto de tionilo em 30 mL de ciclohexano, durante 1,5 horas. Por evaporação obteve-se um sólido amarelo-claro ao qual se adicionaram 1,2 g de **AV 27** em 30 mL de diclorometano e 1 mL de trietilamina. Agitou-se durante 2 horas à temperatura ambiente, adicionaram-se água e KOH até pH neutro e extraiu-se a mistura reaccional com diclorometano. Por evaporação obteve-se um óleo viscoso que se cristalizou a partir de etanol para se obterem 0,18 g de um sólido branco, 8 %, p.f. 224.

RMN em acetona- d_6 7,35-6,8 (9H, m), 3,73-2,50 (12H, m).

AV 29



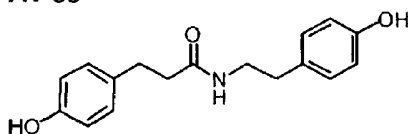
$C_{19}H_{20}N_2O_2$

Massa Mol.: 308,37

Aqueceram-se ao refluxo 0,22 g, 1,3 mM de ácido 4-hidroxicinâmico e 2 mL de cloreto de tionilo em 30 mL de ciclohexano durante 1,5 horas. Por evaporação obteve-se um sólido amarelo-claro ao qual se adicionaram 0,2 g, 1,4 mM, de triptamina em 30 mL de diclorometano e 0,3 mL de trietilamina. Agitou-se durante 1,5 horas à temperatura ambiente, adicionaram-se água e KOH até pH to neutral pH e extraiu-se a mistura reaccional com diclorometano. Por evaporação obteve-se um óleo viscoso que se cristalizou a partir de etanol para se obterem 0,11 g de um sólido branco, 27 %, p.f. 136.

RMN em acetona- d_6 7,36 (2H, d, $J=7,8$ Hz), 7,0 (8H, m), 3,48 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 3,05 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 2,88 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 2,52 (2H, t, $J=7,1$ Hz).

AV 30



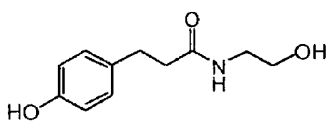
$C_{17}H_{19}NO_3$

Massa Mol.: 285,34

Aqueceram-se ao refluxo 0,22 g, 1,3 mM de ácido 4-hidroxicinâmico e 2 mL de cloreto de tionilo em 30 mL de ciclohexano durante 1,5 horas. Por evaporação obteve-se um sólido amarelo-claro ao qual se adicionaram 0,2 g, 1,5 mM, de tiramina, 30 mL de diclorometano e 0,3 mL de trietilamina. Agitou-se durante 2 horas à temperatura ambiente, adicionaram-se-lhe água e KOH até pH neutro e extraiu-se a mistura reaccional com diclorometano. por evaporação obteve-se um óleo viscoso que se cristalizou a partir de etanol para se obterem 85 mg de um sólido branco, 23 %.

RMN em acetona- d_6 7,36 (4H, ABq, $J=8,8$ Hz), 7,20 (4H, ABq, $J=8,6$ Hz), 3,48 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 3,05 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 2,88 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 2,52 (2H, t, $J=7,1$ Hz).

AV 32



$C_{11}H_{13}NO_3$

Massa Mol.: 209,24

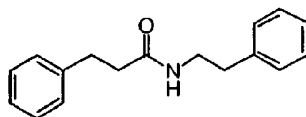
A. Aqueceram-se ao refluxo 0,8 g de ácido 4-hidroxicinâmico em 40 mL de metanol e 10 gotas de HCl, durante 12 horas. Uma separação tal como acima proporcionou 0,6 g de óleo, 68 % de rendimento.

RMN em $CDCl_3$ 7,02, 6,75 (4H, Abq, $J=8,6$ Hz), 3,66 (3H, s), 2,86 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,60 (2H, t, $J=7,4$ Hz).

B. Aqueceram-se a 100°C 0,6 g, 3,3 mM, do éster do passo A e 0,26 g, 4,2 mM, de etanolamina durante 3 horas num recipiente aberto. Por cromatografia recuperaram-se 0,3 g do éster e em seguida amida. Triturou-se o óleo viscoso com acetona-cloreto de metileno e filtrou-se para se obterem 160 mg de um sólido branco, 23 % de rendimento, p.f. 102.

RMN em acetona-d₆ 8,10 (1 H, s, OH), 7,03, 6,74 (4H, Abq, J=8,8 Hz), 3,90 (1 H, t, J=5,2 Hz, NH), 3,54 (2H, q, J=7,1 Hz), 3,28 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,80 (2H, t, J=8,2 Hz), 2,41 (2H, t, J=8,2 Hz).

AV 33



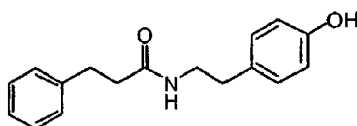
C₁₇H₁₉NO

Massa Mol.: 253,34

Agitou-se 0,9 g, 6 mM, de ácido cinâmico e 0,6 g, 6 equivalentes de trifosgênio em 30 mL de diclorometano com 1,5 mL de trietilamina, durante 10 minutos à temperatura ambiente e adicionaram-se-lhe 0,7 g de fenetilamina. Após 2 horas à temperatura ambiente, uma purificação (HCl) proporcionou um óleo viscoso que se cristalizou a partir de hexano-cloreto de metileno para se obterem 166 mg de um sólido branco, 11 %, p.f. 91.

RMN em acetona- d_6 7,35 (10H, m), 3,40 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 2,90 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,74 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,46 (2H, t, $J=7,4$ Hz).

AV 34



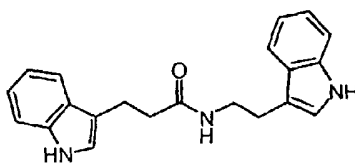
$C_{17}H_{19}NO_2$

Massa Mol.: 269,34

Foi preparado como o **AV 33**, na mesma quantidade mas utilizando tiramina m vez de fenetilamina. Por cromatografia e trituração com benzeno-hexano obtiveram-se 220 mg de um sólido branco, 14 %, p.f. 98.

RMN em acetona- d_6 7,25 (5H, m), 6,96, 6,75 (4H, Abq, $J=8,4$ Hz), 3,43 (2H, q, $J=6,8$ Hz), 2,94 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 2,65 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 2,42 (2H, t, $J=7,6$ Hz).

AV 35



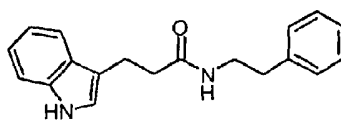
$C_{21}H_{21}N_3O$

Massa Mol.: 331,41

Foi preparado como o **AV 33**, 3 mM, a partir de ácido indolepropiónico e triptamina. Por cromatografia e trituração com etanol obtiveram-se 162 mg de sólido branco, 16 %, p.f. 142.

RMN em acetona- d_6 7,57 (2H, d, $J=7,8$ Hz), 7,36 (2H, d, $J=7,8$ Hz), 7,0 (8H, m), 3,48 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 3,05 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 2,88 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 2,52 (2H, t, $J=7,1$ Hz).

AV 38



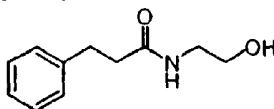
$C_{19}H_{20}N_2O$

Massa Mol.: 292,37

Foi preparado tal como **AV 33**, 2 mM, a partir de ácido indolepropiónico e fenetilamina. Por cromatografia e trituração com etanol obtiveram-se 220 mg de um sólido oleoso viscoso branco, 37 %.

RMN em acetona- d_6 7,57 (2H, d, $J=7,8$ Hz)), 7,25-6,97 (9H, m), 3,44 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 3,10 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 2,66 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 2,51 (2H, t, $J=7,1$ Hz).

AV 43



$C_{11}H_{15}NO_2$

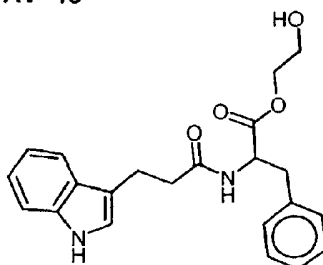
Massa Mol.: 193,24

Agitaram-se 0,9 g, 6 mM de ácido cinâmico com 0,6 g, 6 equivalentes de trifosgênio em 30 mL de diclorometano e 1 mL de trietilamina durante 10 minutos à temperatura ambiente e adicionaram-se-lhe 0,6 g de etanolamina. Ao fim de 2 horas à temperatura ambiente, uma purificação (HCl)

proporcionou um óleo viscoso que se cristalizou a partir de hexano para se obterem 124 mg de um sólido branco, 11 %, p.f. 91.

RMN em acetona- d_6 7,30 (5H, m), 3,63 (2H, t, $J=5,2$ Hz), 3,36 (2H, q, $J=5,2$ Hz), 2,97 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,50 (2H, t, $J=7,3$ Hz).

AV 45



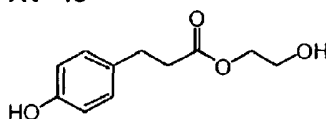
$C_{22}H_{24}N_2O_4$

Massa Mol.: 380,44

Foi preparado à semelhança do **AV 28**, mas pelo método do trifosgênio, a partir de 6 mM de ácido indolepropiónico, **AV 27**. Por cromatografia obtiveram-se 0,35 g de um óleo viscoso, 13 % de rendimento.

RMN $CDCl_3$ 7,95 (1H, s lg), 7,57 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 7,36-6,90 (9H, m), 4,36 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 4,17 (2H, q, $J=7,0$ Hz), 3,5-2,8 (7H, m).

AV 46

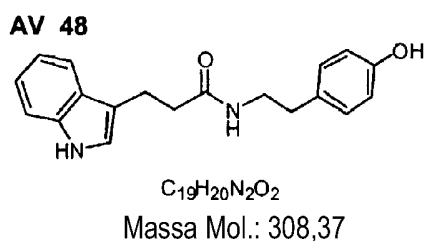


$C_{11}H_{14}O_4$

Massa Mol.: 210,23

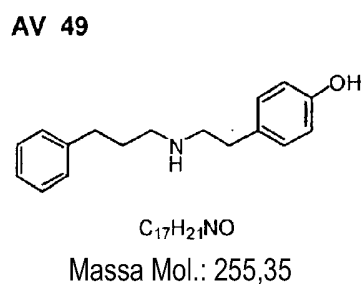
Aqueceram-se ao refluxo 0,65 g, 3,9 mM, de ácido 4-hidroxicinâmico, 15 mL de etilenoglicol e 5 mL de cloreto de tionilo, durante 3 horas. Uma separação proporcionou 0,5 g, 61 %, de um óleo.

RMN em acetona- d_6 7,02, 6,76 (4H, ABq, $J=8,6$ Hz), 4,28 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 3,63 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 2,85, 2,63 (4H, m).



Foi preparado tal como o **AV 33**, 3 mM, a partir de ácido indolepropiónico e de tiramina. Uma cromatografia e uma trituração em etanol-hexano proporcionou 120 mg de um sólido cor-de-rosa esbranquiçado, 13 %.

RMN em acetona- d_6 7,57 (2H, d, $J=7,8$ Hz), 7,25-6,97 (8H, m), 3,44 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 3,10 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 2,66 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 2,51 (2H, t, $J=7,1$ Hz).



Adicionaram-se a 0,7 g, 5 mM, de aldeído hidrocínâmico e 0,7 g, 5 mM, de tiramina em 20 mL de etanol, 0,4 g de NaBH_4 , e aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 1 hora. Uma separação proporcionou 0,7 g de um óleo viscoso, 55 % de rendimento.

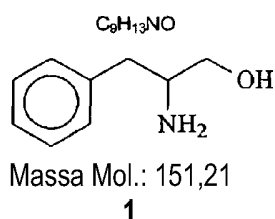
RMN em acetona- d_6 7,35 (5H, m), 7,15, 6,85 (4H, ABq, $J=8,6$ Hz), 2,85 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 2,70 (6H, m), 1,80 (2H, quin., $J=7,2$ Hz).

EXEMPLO 2: Síntese de Compostos de Polialquilenoglicol

Sintetizaram-se em geral os compostos de polialquilenogilcol por preparação do composto álcool apropriado (por exemplo, um dos compostos descritos no Exemplo 1, ou um seu derivado hidroxilado) e em seguida por conjugação do álcool com um polialquilenoglicol (PAG) polimérico (por exemplo, polietilenoglicol (PEG) ou polipropilenoglicol (PPG)), com o comprimento pretendido.

Composto 1, Fenilalaninol

Adicionaram-se 1,2 g, 32 mM, de LiAlH_4 , a 2,3 g, 10 mM, de sal de HCl do éster etílico da fenilalanina em 50 mL de éter seco. Agitou-se durante 2 horas à temperatura ambiente, adicionaram-se água e KOH e extraiu-se o produto reaccional com acetato de etilo. Por evaporação obtiveram-se 0,8 g do composto 1, um óleo amarelo-claro.

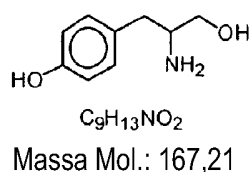


O composto 1 cristalizava, quando em repouso. Pf 70.

RMN $CDCl_3$ 7,30 (5H, m), 3,64 (1H, dd, $J=10,5, 3,8$ Hz), 3,40 (1H, dd, $J=10,5, 7,2$ Hz), 3,12 (1H, m), 2,81 (1H, dd, $J=13,2, 5,2$ Hz), 2,52 (1 H, dd, $J=13,2, 8,6$ Hz).

RMN em acetona- d_6 7,30 (5H, m), 3,76 (1H, dt) 3,60 (1 H, m) 3,30 (1 H, t), 2,85 (2H, m). Helv. Chim. Acta, **31**, 1617 (1948). Biels. -E3, Vol. **13**, pág. 1757.

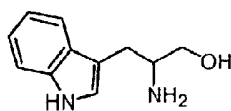
Composto 2, Tirosinol



Adicionou-se a 3 g, 12 mM, de sal de HCl do éster etílico de L-tirosina em 50 mL de éter seco, 1,2 g 32 mM de $LiAlH_4$. Agitou-se durante 3 horas à temperatura ambiente, adicionaram-se água e KOH e extraiu-se a mistura reaccional com acetato de etilo. Por evaporação obtiveram-se 1,1 gr de um óleo amarelo-claro, rendimento de 54 %, que cristalizou quando em repouso. p.f. 85.

RMN CDCl_3 7,20 (4H, ABq, $J=8,6$ Hz), 3,50 (2H, m) 3,20 (1 H, m), 2,81 (2H, m). RMN da base livre de éster etílico de tirosina em CDCl_3 7,0, 6,56 (4H, ABq, $J=8,8$ Hz), 4,20 (2H, q, $J=7,0$ Hz), 3,70, 3,0, 2,80 (3H, 12 linhas de ABXm), 1,28 (3H, t, $J=7,0$ Hz). JACS, **71**, 305 (1949). Biels. -E3, Vol. **13**, pág. 2263.

Composto 3, Triptofanol



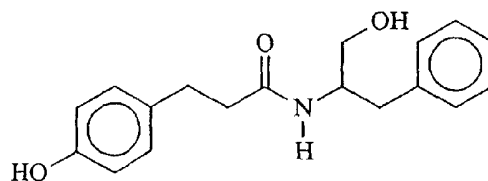
$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$

Massa Mol.: 190,24

Adicionou-se a 3 g, 12,9 mM, de sal de HCl do éster etílico de L-triptofano em 50 mL de éter seco, 1,2 g 32 mM de LiAlH_4 . Agitou-se durante 6 horas à temperatura ambiente, adicionaram-se água e KOH e extraiu-se a mistura reaccional com acetato de etilo. Por evaporação obtiveram-se 1,23 g de um óleo amarelo-claro, 50 % de rendimento. Cristalizou quando em repouso. p.f. 65.

RMN em CDCl_3 7,30 (5H, m), 3,64 (1H, dd, $J=10,5$, 3,8 Hz), 3,40 (1H, dd, $J=10,5$, 7,2 Hz) 3,12 (1H, m), 2,81 (1H, dd, $J=13,2$, 5,2 Hz), 2,52 (1H, dd, $J=13,2$, 8,6 Hz) J. Het. Chem, **13**, 777 (1976). Biels. E5, 22, Vol. **12**, pág. 90.

Composto 4, AV 22



4

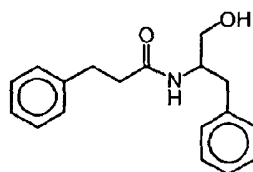
$C_{18}H_{21}NO_3$

Massa Mol.: 299,36

Aqueceram-se ao refluxo 0,66 g de ácido 4-hidroxicinâmico e 4 mL de cloreto de tionilo em 30 mL de ciclohexano durante 2 horas. Por evaporação obteve-se um sólido branco ao qual se adicionaram 0,65 g do óleo, **Composto 1** (4,3 mM) em 30 mL de diclorometano, adicionando-se-lhe 0,4 mL de trietilamina. Agitou-se durante 2 horas à temperatura ambiente, adicionaram-se-lhe água e KOH para neutralizar o pH. Extraíu-se o produto reaccional com diclorometano. Por evaporação obtiveram-se 0,8 g do composto 4, óleo amarelo viscoso. Parte deste produto foi triturada com e cristalizada a partir de etanol para se obter um sólido branco. p.f. 149.

RMN em $CDCl_3$ 7,30-6,9 (9H, m), 3,50 (2H, m), 3,30 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,90 (3H, m), 2,60 (2H, t, $J=7,2$ Hz).

Composto 5, AV 57

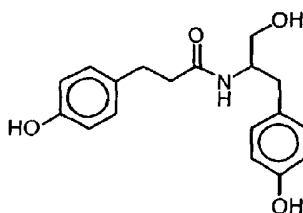


$C_{18}H_{21}NO_2$

Massa Mol.: 283,36

Aqueceram-se ao refluxo 0,75 g, 5 mM de ácido cinâmico e 4 mL de cloreto de tionilo em 30 mL de ciclohexano durante 2 horas. Por evaporação obteve-se um sólido branco ao qual se adicionaram 0,83 g, 5,5 mM, de fenilalaninol em 30 mL de diclorometano e 0,5 mL de trietilamina. Agitou-se durante 3 horas à temperatura ambiente, adicionaram-se água e KOH até pH neutro e extraiu-se a mistura reaccional com diclorometano. Por evaporação obtiveram-se 0,57 g de um óleo viscoso amarelo, 40 % de rendimento. RMN em CDCl_3 7,40-7,10 (10H, m), 3,60 (2H, m) 3,35 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,95 (3H, m), 2,50 (2H, t, $J=7,2$ Hz).

Composto 6, AV 58



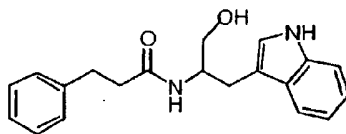
$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$

Massa Mol.: 315,36

Aqueceram-se ao refluxo 0,66 g, 4 mM de ácido 4-hidroxicinâmico e 4 mL de cloreto de tionilo em 30 mL de ciclohexano durante 3 horas. Por evaporação obteve-se um sólido amarelo-claro ao qual se adicionaram 0,72 g, 4,3 mM de tirosinol em 30 mL de diclorometano e 0,5 mL de trietilamina. Agitou-se durante 3 horas à temperatura ambiente, adicionaram-se água e KOH até pH neutro e

extraiu-se a mistura reaccional com diclorometano. Por evaporação obtiveram-se 0,53 g de um óleo viscoso amarelo-claro, rendimento de 42 %. RMN em CDCl_3 7,30, 7,20 (8H, 2 ABq, $J=8,6$ Hz), 3,40 (2H, m), 3,30 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,90 (3H, m), 2,60 (2H, t, $J=7,2$ Hz).

Composto 7 AV 59



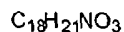
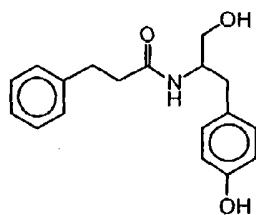
$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$

Massa Mol.: 322,40

Aqueceram-se ao refluxo 0,45 g, 3 mM de ácido cinâmico e 3 mL de cloreto de tionilo em 30 mL de ciclohexano durante 2 horas. Por evaporação obteve-se um sólido amarelo-claro ao qual se adicionaram 0,66 g, 3,5 mM de triptofanol em 30 mL diclorometano e 0,4 mL de trietilamina. Agitou-se durante 3 horas à temperatura ambiente, adicionaram-se água e KOH até pH neutro e extraiu-se a mistura reaccional com diclorometano. Por evaporação obtiveram-se 0,61 g de óleo viscoso, 63 % de rendimento.

RMN em CDCl_3 7,50-7,05 (10H, m), 3,65 (2H, m), 3,32 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,92 (3H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,3$ Hz).

Composto 8, AV 72

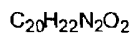
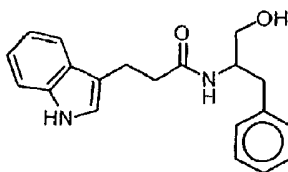


Massa Mol.: 299,36

Aqueceram-se ao refluxo 0,45 g, 3 mM de ácido cinâmico e 3 mL de cloreto de tionilo em 30 mL de ciclohexano durante 2 horas. Por evaporação obteve-se um sólido amarelo-claro ao qual se adicionaram 0,58 g, 3,5 mM de tirosinol em 30 mL de diclorometano e 0,4 mL de trietilamina. Agitou-se durante 2,5 horas à temperatura ambiente, adicionaram-se água e KOH até um pH neutro e extraiu-se a mistura reaccional com diclorometano. Por evaporação obtiveram-se 0,57 g de um óleo viscoso amarelo-claro, 63 % de rendimento

RMN em CDCl_3 7,40-7,10 (9H, m), 3,60 (2H,m), 3,35 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,95 (3H, m), 2,50 (2H, t, $J=7,2$ Hz).

Composto 9, AV 73

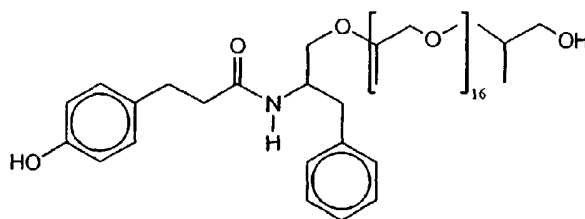


Massa Mol.: 322,40

Aqueceram-se ao refluxo 0,38 g, 2 mM de ácido 3-indolepropiónico e 2 mL de cloreto de tionilo em 30 mL de ciclohexano durante 2 horas. Por evaporação obteve-se um sólido amarelo-claro ao qual se adicionaram 0,4 g, 2,6 mM de fenilalaninol em 30 mL de diclorometano e 0,3 mL de trietilamina. Agitou-se durante 2,5 horas à temperatura ambiente, adicionaram-se água e KOH até pH neutro e extraiu-se a mistura reaccional com diclorometano. Por evaporação obtiveram-se 0,47 g de um sólido cor-de-rosa, 75 % de rendimento.

RMN em CDCl_3 7,58 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,40 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,30-6,9 (8H, m), 3,50 (2H, m), 3,30 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,95 (3H, m), 2,70 (2H, t, $J=7,5$ Hz).

Composto 10



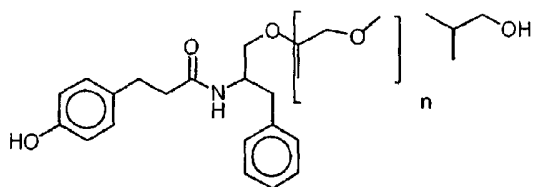
10 (VII)

Adicionaram-se 0,3 g de **Composto 4 (AV 22)**, 0,8 g de trifenilfosfina e 0,55 g de azodicarboxilato de etilo a 1 g de poli(propilenoglicol), (massa molecular média de cerca de 1.000), em 60 mL de diclorometano. Agitou-se durante 2 horas à temperatura ambiente, evaporou-se e por

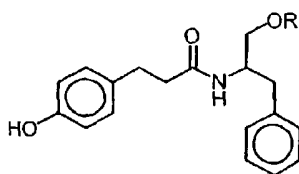
cromatografia obtiveram-se 0,65 g do **Composto 10**, Fórmula VII, sob a forma de um óleo viscoso.

Compostos adicionais sintetizados a partir de fenilalaninol

Incluem-se nestes compostos os representados pela fórmula seguinte:



Este composto também pode ser representado pela Fórmula A, na qual R seja um polímero polipropilenoglicol, e n seja o número total de monómeros óxido de propileno no polímero:



Fórmula A

AV 61:

R= PPG (polipropilenoglicol) N=7 MM 706

Adicionam-se 0,3 g de **AV 22** (1 mM), 0,8 g, 3 mM de trifenilfosfina e 0,55 g 3,2 mM de diazocarboxilato de

etilo a 1 g de poli(propilenoglicol) (massa mol. média 424, N=7) em 60 mL diclorometano. Agitou-se durante 4 horas à temperatura ambiente, por evaporação e cromatografia obtiveram-se 0,55 g de um óleo viscoso, um rendimento de 73 %.

RMN em CDCl_3 7,30-6,9 (9H, m), 4,1-3,0 (m), 2,60 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 1,2-1,1 (m)

AV 62

R= PPG N=12 MM 996

Foi preparado tal como acima a partir de 0,2 g de **AV 22** para se obterem 0,3 g, 46 % de rendimento.

AV 60

R= PPG N=17 MM 1.286

Foi preparado tal como acima a partir de 0,1 g de **AV 22** para se obterem 0,2 g, 48 % de rendimento.

AV 63

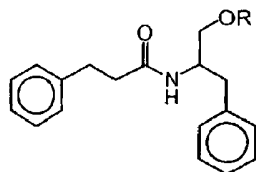
R= PPG N=34 MM 2.274

Foi preparado tal como acima a partir de 0,1 g de **AV 22** para se obterem 0,25 g, 34 % de rendimento.

Compostos sintetizados a partir do Composto 5, AV

57

Fórmula B



AV 86

R= PPG N=7 MM 690

Foi preparado tal como acima a partir de 0,22 g de **AV 57** para se obterem 0,25 g, 47 % de rendimento.

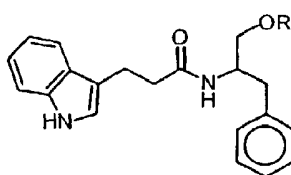
AV 87

R= PPG N=17 MM 1.270

Foi preparado tal como acima a partir de 0,2 g de **AV 57** para se obterem 0,33 g, 33 % de rendimento.

Compostos sintetizados a partir do Composto 9, AV

73



Fórmula C

AV 76

R= PPG N=7 MM 729

Foi preparado à semelhança de **AV 61** acima, a partir de 0,22 g de **AV 73** para se obterem 0,23 g, 47 % de rendimento.

AV77

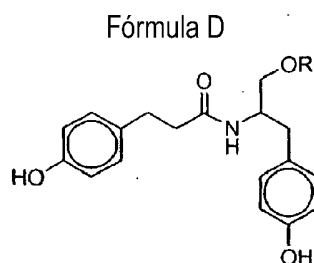
R= PPG N=34 MM 2.297

Foi preparado tal como acima a partir de 0,2 g de **AV 73** para se obterem 0,35 g, 25 % de rendimento.

Compostos Sintetizados a partir de Tirosinol

Compostos Sintetizados a partir de Composto 6, AV

58



AV 64

R= PPG N=7 MM 722

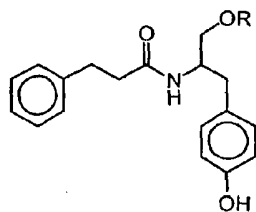
Foi preparado tal como acima a partir de 0,2 g de **AV 58** para se obterem 0,21 g, 46 % de rendimento.

AV 65

R= PPG N=17 MM 1.302

Foi preparado tal como acima a partir de 0,23 g de **AV 58** para se obterem 0,28 g, 29 % de rendimento.

Compostos Sintetizados a partir de Composto 8, AV 72



Fórmula E

AV 74

R= PPG N=7 MM 706

Foi preparado à semelhança de **AV 61**, acima, a partir de 0,22 g de **AV 72** para se obterem 0,26 g, 50 % de rendimento.

AV75

R= PPG N=34 MM 2.274

Foi preparado tal como acima a partir de 0,2 g de **AV 72** para se obterem 0,35 g, 23 % de rendimento.

AV 131

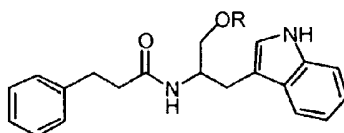
R= PPG N=69 MM 4.307

Foi preparado tal como acima a partir de **AV 72** e de poli(propilenoglicol (massa mol. média de 4.000)).

Compostos Sintetizados a partir de Triptofanol

Compostos Sintetizados a partir do Composto 7, AV

59



Fórmula F

AV 81

R= PPG N=7 MM 729

Foi preparado à semelhança de **AV 61**, acima, a partir de 0,22 g de **AV 59** para se obterem 0,26 g, 53 % de rendimento.

AV 82

R= PPG N=34 MM 2.297

Foi preparado tal como acima a partir de 0,2 g de **AV 59** para se obterem 0,35 g, 41 % de rendimento.

EXEMPLO 3: Efeito dos compostos sobre as respostas proliferativas de esplenócitos

Examinaram-se *in vitro* células de baço obtidas a partir de murganhos, nativas ou tratadas com concanavalina A (Con A), quanto às suas respostas a mitogénicos dependentes de células T. Plaquearam-se as células em quadriplicado em placas de microtitulação de 96 poços, de fundo plano, (4×10^5 células/0,2 mL/poço) em meio RPMI-1640 com um suplemento de FCS termicamente inativado a 5 %, L-glutamina 2mM, contendo 100 U/mL de penicilina, 100 mg/mL d estreptomicina e diversas concentrações em composto 10 (100 µg/mL - 100 pg/mL). Incubaram-se todas as placas durante 48 h sob uma atmosfera humidificada com 5 % de CO₂ em ar a 37°C, e depois trataram-se durante 18 h com pulsos de timidina-³[H] a 1 mCi. Colheram-se células das diversas microculturas usando filtros em fibra de vidro recorrendo a um dispositivo de multicolheita, e mediu-se a radioactividade incorporada utilizando técnicas de cintilação padrão.

A incubação com composto **10** levou a uma inibição significativa da proliferação dos esplenócitos (Tabela 1).

Tabela 1

Concentração em Composto 10	Sem Con A	Con A 1	Con A 2
100 µg/mL	170	598	1380
1 µg/mL	333	986	2156
100 ng/mL	274	880	2489
1 ng/mL	284	733	3609
100 pg/mL	271	1280	3481
0 (controlo)	837	8775	42551

Também foi testado o efeito de AV 75, AV 77, AV 82, AV 86, AV, 87, e o de uma combinação de AV 75 com AV 77 sobre os esplenócitos.

Mostram-se os dados da experiência com AV 75 na Tabela 2, e resumem-se na Figura 1. Mostram-se os dados da experiência com AV 77 na Tabela 3, e resumem-se na Figura 2. Mostram-se os dados da experiência com AV 75 + AV 77 na Tabela 4, e resumem-se na Figura 3. Uma comparação das experiências é feita graficamente na Figura 4. Em todas as figuras neste documento, "em bruto" refere-se a "Antiviran" em bruto, um extracto de *Bacillus subtilis* var. *indolasus*. Veja-se, por exemplo, a publicação de PCT WO 99/03.350.

Tabela 2

Concentração em AV 75	Cpm do controlo	Cpm do Con A	Sem Con A (% do controlo)	Con A (% do controlo)
Controlo	553	30790	100	100
Em bruto a 1 mg/mL	405	499	73,2	1,6
AV 75 a 1 µg/mL	339	1608	61,3	5,2
AV 75 a 100 µg/mL	324	725	58,5	2,3
AV 75 a 10 ng/mL	167	529	30,2	1,7
AV 75 a 1 ng/mL	199	339	35,9	1,1
AV 75 a 100 pg/mL	184	803	33,2	2,6
AV 75 a 10 pg/mL	126	1994	22,7	6,4

Tabela 3

Concentração em AV 77	Cpm do controlo	Cpm do Con A	Sem Con A (% do controlo)	Con A (% do controlo)
controlo	553	30790	100	100
Em bruto a 1 mg/mL	405	499	73,2	1,6
AV 77 a 1 µg/mL	216	678	39	2,2
a 100 ng/mL	190	705	34,3	2,2
a 10 ng/mL	235	1903	42,5	6,1
a 1 ng/mL	189	1474	34,1	4,7
a 100 pg/mL	242	5007	43,7	16,2
a 10 pg/mL	169	4427	30,5	14,3

Tabela 4

Concentração em AV 75 + AV 77	Cpm do controle	Cpm do Con A	Sem Con A (% do controle)	Con A (% do controle)
controle	553	30790	100	100
Em bruto a 1 mg/mL	405	499	73.2	1.6
AV 75+77 a 1 µg/mL	182	1439	32.9	4.6
a 100 ng/mL	250	1523	45.2	4.9
a 10 ng/mL	149	240	26.9	0.7
a 1 ng/mL	206	2297	37.2	7.4
a 100 pg/mL	181	942	32.7	3
a 10 pg/mL	101	1420	18.2	4.6

Levaram-se a cabo mais experiências com AV 75. Mostram-se os dados destas experiências com AV 75 nas Tabelas 5 e 6, e resumem-se nas Figuras 5 e 6.

Tabela 5

Concentração em AV 75	Cpm do controle	Cpm do Con A	Sem Con A (% do controle)	Con A (% do controle)
CONTROLO	1433	52111	100	100
EM BRUTO a 1 mg/mL	132	176	9,2	0,33
AV 75 antigo a 100 µg/mL	254	189	17,7	0,36
a 10 µg/mL	302	250	21	0,47
a 1 µg/mL	302	348	21	0,66
a 0,1 µg/mL	198	220	13,8	0,42
a 0,01 µg/mL	370	273	25,8	0,52
a 0,001 µg/mL	285	766	19,8	1,47

Tabela 6

Concentração em AV 75	Cpm do controlo	Cpm do Con A	Sem Con A (% do controlo)	Con A (% do controlo)
CONTROLO	1277	32124	100	100
EM BRUTO a 1 mg/mL	152	261	11,9	0,81
AV 75 novo a 100 µg/mL	211	8070	16,5	25,1
a 10 µg/mL	196	4054	15,3	12,6
a 1 µg/mL	350	10300	27,4	32
a 0,1 µg/mL	349	14365	27,3	44,7
a 0,01 µg/mL	293	17536	22,9	54,5
a 0,001 µg/mL	347	12088	27,1	37,6

Mostram-se os dados da experiência com AV 81 na Tabela 7, e resume-se na Figura 7. Mostram-se os dados da experiência com AV 82 na Tabela 8, e resumem-se na Figura 8. Mostram-se os dados da experiência com AV 86 na Tabela 9, e resumem-se na Figura 9. Mostram-se os dados da experiência com AV 87 na Tabela 10, e resumem-se na Figura 10.

Tabela 7

Concentração em AV 81	Cpm do controlo	Cpm do Con A	Sem Con A (% do controlo)	Con A (% do controlo)
CONTROLO	1270	54504	100	100
EM BRUTO a 1 mg/mL	333	212	26,2	0,38
AV 81 a 100 µg/mL	328	3109	25,8	5,7
a 10 µg/mL	350	347	27,5	0,63
a 1 µg/mL	286	372	22,5	0,68
a 0,1 µg/mL	278	2440	21,8	4,47
a 0,01 µg/mL	368	8664	28,9	15,9
a 0,001 µg/mL	224	310	17,6	0,5

Tabela 8

Concentração em AV 82	Cpm do controlo	Cpm do Con A	Sem Con A (% do controlo)	Con A (% do controlo)
CONTROLO	1322	36600	100	100
EM BRUTO a 1 mg/mL	185	261	13,9	0,71
AV 82 a 100 µg/mL	435	507	32,9	1,38
a 10 µg/mL	254	4831	18,5	13,2
a 1 µg/mL	232	8896	17,5	24,3
a 0,1 µg/mL	121	112	9,1	0,3
a 0,01 µg/mL	164	6494	12,4	17,7
a 0,001 µg/mL	264	11259	19,9	30,7

Tabela 9

Concentração em AV 86	Cpm do controlo	Cpm do Con A	Sem Con A (% do controlo)	Con A (% do controlo)
CONTROLO	1576	62506	100	100
EM BRUTO a 1 mg/mL	367	296	23,2	0,47
AV 86 a 100 µg/mL	569	27052	36,1	43,2
a 10 µg/mL	755	25025	47,9	40
a 1 µg/mL	843	26989	53,4	43,1
a 0,1 µg/mL	421	15482	26,7	24,7
a 0,01 µg/mL	526	16304	33,3	26
a 0,001 µg/mL	270	3097	17,1	4,9

Tabela 10

Concentração em AV 87	Cpm do controlo	Cpm do Con A	Sem Con A (% do controlo)	Con A (% do controlo)
CONTROLO	1502	50842	100	100
EM BRUTO a 1 mg/mL	336	273	22,3	0,53
AV 87 a µg/mL	595	39682	39,6	78
a 10 µg/mL	668	25463	44,4	50
a 1 µg/mL	399	12297	26,5	24,1
a 0,1 µg/mL	142	240	9,4	0,47
a 0,01 µg/mL	306	14795	20,3	29,1
a 0,001 µg/mL	491	13872	32,6	27,2

Os testes *in vitro* com estes compostos mostram claramente um efeito inibidor da proliferação dos esplenócitos a doses variando de entre 1 pg/mL e 100 ng/mL, e mais.

Verificou-se um efeito semelhante por exposição de células PBMC humanas tratadas com PHA (fitohemaglutinina) a AV 74, AV 75, e AV 76. Levaram-se a cabo estas experiências tal como as experiências com esplenócitos. Os resultados mostram um efeito inibidor notável de AV 75 e de AV 77, atingindo o máximo da inibição a concentrações de 100 e de 10 mg/mL e denotando uma inibição relacionada com a dose a concentrações inferiores.

Mostram-se os dados da experiência com AV 74 na Tabela 11, e resumem-se na Figura 11. Mostram-se os dados da experiência com AV 75 na Tabela 12, e resumem-se na Figura 12. Mostram-se os dados da experiência com AV 76 na Tabela 13, e resumem-se na Figura 13. Mostram-se os dados da experiência com AV 77 na Tabela 14, e resumem-se na Figura 14.

Tabela 11

Concentração em AV 74	Cpm do controlo	Cpm do PHA	Sem PHA (% do controlo)	PHA (% do controlo)
CONTROLO	701	62309	100	100
EM BRUTO a 1 mg/mL	337	279	48	0,44
a 100 µg/mL	363	10243	51,7	16,4

Concentração em AV 74	Cpm do controlo	Cpm do PHA	Sem PHA (% do controlo)	PHA (% do controlo)
a 10 µg/mL	270	1972	38,5	3,16
a 1 µg/mL	575	15929	82	25,5
a 0,1 µg/mL	237	12754	33,8	20,4
a 0,01 µg/mL	431	52985	61,4	85

Tabela 12

Concentração em AV 75	Cpm do controlo	Cpm do PHA	Sem PHA (% do controlo)	PHA (% do controlo)
CONTROLO	464	49186	100	100
EM BRUTO a 1 mg/mL	272	360	58,6	0,73
a 100 µg/mL	309	781	66,5	1,58
a 10 µg/mL	394	17516	84,9	35,6
a 1 µg/mL	352	23037	75,8	46,8
a 0,1 µg/mL	266	11662	57,3	23,7
a 0,01 µg/mL	279	31628	60,1	64,3

Tabela 13

Concentração em AV 76	Cpm do controlo	Cpm do PHA	Sem PHA (% do controlo)	PHA (% do controlo)
CONTROLO	446	53071	100	100
EM BRUTO a 1 mg/mL	109	282	24,4	0,53
a 100 µg/mL	315	8233	70,6	15,5
a 10 µg/mL	316	6305	70,8	11,8
a 1 µg/mL	237	6084	53,1	11,4
a 0,1 µg/mL	238	10634	53,3	20
a 0,01 µg/mL	207	11101	46,4	20,9

Tabela 14

Concentração em AV 77	Cpm do controle	Cpm do PHA	Sem PHA (% do controle)	PHA (% do controle)
CONTROLO	405	54667	100	100
EM BRUTO a 1 mg/mL	103	352	25,4	0,64
a 100 µg/mL	128	602	31,6	1,1
a 10 µg/mL	151	1672	37,2	3
a 1 µg/mL	123	4456	30,3	8,15
a 0,1 µg/mL	209	11424	51,6	20,89
a 0,01 µg/mL	169	10518	41,7	19,24

EXEMPLO 4: Efeito de Compostos sobre a Proliferação de células T

Isolaram-se células T de cremes leucocitários (BC) de doadores voluntários humanos normais (Banco de Sangue do Hospital Hadassah). As preparações de BC foram diluídas a 1:4 com soro salino tamponizado com fosfato (PBS) que continha 10 U/mL de heparina. Separaram-se as células mononucleares periféricas de sangue por centrifugação por densidade Ficoll/Paque. Retiraram-se os monócitos e as células B respectivamente por aderência plástica e por passagem através de colunas de lã de. Colheram-se os linfócitos T pequenos a partir da pastilha de um gradiente Percoll descontínuo. Verificou-se que as células eram >80 % CD3+, por análise FACS. Cultivaram-se as células na presença de diversas concentrações em composto e/ou fitohemaglutinina (PHA) (a 1 µg/mL) mitogénico de células T. Mediu-se a proliferação cultivando 1×10^5 células em cada poço de placas de microtitulação com fundos planos

e 96 poços. Passadas 48 h e 7 dias após a adição do composto, adicionou-se a cada poço 1 μCi de timidina- $^3\text{[H]}$ e incubaram-se as culturas durante mais 24 h. Colheram-se as mostras e mediu-se a radioactividade incorporada. Uma incubação durante 7 dias com os compostos levava a um aumento significativo da proliferação das células T estimuladas por PHA, em relação a PHA por si só.

Investigou-se o efeito de AV 74, AV 75, AV 76, e de AV 77 sobre células mononucleares de sangue periférico humano tratadas com PHA (fitohemaglutinina). Mostram-se os dados da experiência com AV 74 na Tabela 15, e resumem-se na Figura 15. Mostram-se os dados da experiência com AV 75 na Tabela 16, e resumem-se na Figura 16. Mostram-se os dados da experiência com AV 76 na Tabela 17, e resumem-se na Figura 17. Mostram-se os dados da experiência com AV 77 na Tabela 18, e resumem-se na Figura 18.

Tabela 15

Concentração em AV 74	Cpm do controlo	Cpm do PHA	Sem PHA (% do controlo)	PHA (% do controlo)
CONTROLO	620	98824	100	100
EM BRUTO a 1 mg/mL	254	374	40,9	0,37
a 100 $\mu\text{g/mL}$	347	57433	55,9	58,1
a 10 $\mu\text{g/mL}$	513	58806	82,7	59,5
a 1 $\mu\text{g/mL}$	348	49615	56,1	50,2
a 0,1 $\mu\text{g/mL}$	365	53942	58,8	54,5
a 0,01 $\mu\text{g/mL}$	224	33259	36,1	33,65

Tabela 16

Concentração em AV 75	Cpm do controle	Cpm do PHA	Sem PHA (% do controle)	PHA (% do controle)
CONTROLO	341	99119	100	100
EM BRUTO a 1 mg/mL	156	295	45,7	0,29
a 100 µg/mL	170	229	49,8	0,23
a 10 µg/mL	309	508	90,6	0,51
a 1 µg/mL	298	27972	87,4	28,22
a 0,1 µg/mL	209	32316	61,3	32,6
a 0,01 µg/mL	226	42178	62,2	42,55

Tabela 17

Concentração em AV 76	Cpm do controle	Cpm do PHA	Sem PHA (% do controle)	PHA (% do controle)
CONTROLO	483	105437	100	100
EM BRUTO a 1 mg/mL	189	339	39,1	0,32
a 100 µg/mL	376	67065	77,8	63,6
a 10 µg/mL	334	58839	69,1	55,8
a 1 µg/mL	463	55382	95,8	52,52
a 0,1 µg/mL	342	49430	70,8	46,8
a 0,01 µg/mL	323	58054	66,8	55

Tabela 18

Concentração em AV 77	Cpm do controle	Cpm do PHA	Sem PHA (% do controle)	PHA (% do controle)
CONTROLO	427	95743	100	100
EM BRUTO a 1 mg/mL	126	351	29,5	0,36
a 100 µg/mL	259	283	60,6	0,29
a 10 µg/mL	137	3593	32	3,75
a 1 µg/mL	234	26456	54,8	27,6
a 0,1 µg/mL	272	28229	63,7	29,48
a 0,01 µg/mL	284	31422	66,5	32,8

EXEMPLO 5: Efeito Imunossupressor dos Compostos

Isolaram-se células T humanas tal como se descreveu acima. Mostra-se o efeito imunossupressor de AV 72, AV 72, AV 74, AV 75, AV 76, e de AV 77 sobre PMBC (tanto não activadas como activadas com ConA) em relação a células tratadas com CsA (ciclosporina A), respectivamente nas Figuras 19, 20, 21, 22, e 23. O efeito de AV 61, em relação a AV 75 e AV 77, está ilustrado na Figura 24. Os resultados mostram claramente o efeito imunossupressor de AV 75 e de AV 77 nas PBMC, obtendo-se o efeito supressor máximo para 100 ng/mL de AV 75 e para 100 pg/mL de AV 77.

Mostra-se na Figura 25 o efeito imunossupressor de AV 61, AV 75, e de AV 77 sobre células dendríticas (tanto não activadas como activadas com ConA), em relação a células tratadas com CsA (ciclosporina A). Deste modo, o efeito supressor de AV 77 foi exibido não só sobre as PBMC, mas também sobre células que apresentam antigénios (APC) tais como as células dendríticas, atingindo um efeito supressor de 65 % a 1 pg/mL).

EXEMPLO 6: Efeito de AV 75 na Encefalomielite

Auto-imune Experimental

A encefalomielite auto-imune experimental (EAE) é uma doença auto-imune específica de um órgão e mediada por células T de que resulta a desmielinação da matéria branca no sistema nervoso central (SNC). Em muitos dos seus

aspectos clínicos e histopatológicos, a EAE é parecida com a esclerose múltipla humana (EM) e com a encefalomielite disseminante aguda. As manifestações histopatológicas iniciais da doença são lesões monocíticas infiltrantes e em seguida lesões linfocíticas infiltrantes, o cérebro e na medula espinal, com áreas de desmielinação na matéria branca do SNC. Investigou-se a capacidade de AV 75 para impedir a patogénese da EAE aguda.

Animais:

Utilizaram-se nesta experiência vinte e quatro murganhos fêmea SJUJ, com 6-12 semanas de idade. Alojaram-se nas condições habituais em jaulas com filtros ao topo, e alimentaram-se com uma dieta regular sem antibióticos.

Indução e avaliação clínica da EAE:

A indução da EAE aguda em murganhos SJL baseou-se numa modificação do processo de Bernard (Bernard *et al.*, J. Immunol. **114**, 1537-1540 (1975)). Em suma, emulsionaram-se volumes iguais de Homogenado de Cordão Espinal de Murganho (MSCH) a 100 mg/mL em PBS e CFA enriquecida com H37Ra (6 mg/mL) de *Mycobacterium tuberculosis*. Administrou-se a emulsão (50-100 µL) por via subcutânea nas quatro plantas das patas de cada murganho. Imediatamente a seguir, e 2 dias mais tarde, injectaram-se os murganhos por via endovenosa com pertussigénio. Examinaram-se diariamente todos os animais para detectar sinais da doença. A primeira

indicação clínica apresentou-se no dia 11-12 após a imunização e classificaram-se os murganhos de acordo com uma escala de seis pontos: 0, nenhuma anormalidade; 1, ligeira fraqueza da cauda; 2, paralisia da cauda; 3, paralisia da cauda e paresia das patas traseiras; 4, paresia das patas traseiras ou ligeira fraqueza das patas dianteiras; 5, quadriplegia ou estado moribundo; 6, morte.

Tratamento com AV 75:

Administrou-se AV 75 por via intraperitoneal a dois teores de dose, de 1 µg e de 100 µg por animal, 3 vezes por semana ao longo da duração da experiência. Iniciou-se a administração no dia 0, logo a seguir à injeção de MSCH para induzir a EAE. A administração de AV 75 a 100 pg/mL na água de beber dos murganhos (*ad libitum*), mudando a água duas vezes por semana também originou resultados positivos no modelo de EAE aguda para a EM.

Respostas proliferativas dos linfócitos *in vitro*:

No dia 10 após a imunização retiraram-se os nodos linfáticos drenantes dos murganhos com EAE e dos de controlo. Ensaíram-se suspensões de células individuais dos linfócitos por incorporação de timidina-[³H]. Levou-se a cabo o ensaio semeando 4×10^5 células/poço em 0,2 mL de meio RPMI com um suplemento de 2,5 % de soro fetal de vitela, L-glutamina, antibióticos e concentrações óptimas dos seguintes antigénicos: PLP (proteína proteolipídica, um

péptido da mielina), PPD (tuberculina derivado proteico purificado), ConA (concanavalina A), SEB (enterotoxina C de estafilococos), MOG (glicoproteína de oligodendrócitos de mielina) e LPS (lipopolissacárido).

Resultados:

Repartiram-se os 24 murganhos por 3 grupos: 8 murganhos serviram de controlo; 8 murganhos receberam 1 µg por animal e 8 murganhos receberam 100 µg por animal, em cada injeção, três vezes por semana durante a experiência. No dia 10, sacrificaram-se dois murganhos de cada grupo e retiraram-se-lhes os nodos linfáticos drenantes para se utilizarem no ensaio de proliferação *in vitro* quanto à sua resposta a antigénicos.

Os 6 animais restantes continuaram a ser utilizados na experiência. Um dos animais do grupo a 100 µg morreu por razões desconhecidas. Apresentam-se os resultados da experiência nas Figuras 26 A, B, e C: o grupo de controlo desenvolveu a doença, tal como se esperava. Só 2 animais de cada grupo tratado com AV 75 desenvolveram sinais relativamente moderados da doença, e podem ver-se claramente nos gráficos as diferenças entre os grupos tratados e não tratados.

Resumem-se os resultados da resposta proliferativa aos antigénicos por parte dos linfócitos obtidos dos nodos linfáticos drenantes, na Figura 27 A.

Apresentam-se dados das experiências com antigénicos individuais nas Figuras 27 B-F. Ilustram-se os dados do grupo de controlo (sem antigénicos) na experiência, na Figura 27 G. Estes resultados representam a média dos 2 nodos linfáticos provenientes de cada grupo. É evidente o efeito de inibição das 2 doses de AV 75 contra todos os antigénicos testados. É especialmente notável o efeito contra o antigénico PLP, antigénico mais distinto na EAE.

EXEMPLO 7: Efeito de AV 75 e de AV 77 sobre a Rejeição de Transplantes

Investigou-se o efeito de AV 75 e o de AV 77 sobre a rejeição de transplantes *in vivo* num modelo de rejeição aguda de alotransplante renal no rato. Transplantaram-se ortotopicamente rins de ratos Brown-Norway (doadores) em ratos Lewis (destinatários), seguindo-se uma nefrectomia do rim direito dos destinatários. No grupo que recebeu duas injeções de 100 ng de AV 75 por rato, nos dias 0 e 4 após a transplantação, foi observada uma prevenção da rejeição durante períodos longos (por exemplo, de até 53 dias em comparação com 4 dias de sobrevivência dos controlos). Resumem-se os dados na Tabela 19.

Tabela 19

Tratamento	Sujeito	Composto	Período de sobrevivência
transplantação e composto (100 µg)	TAA1	AV75	2 dias
	TAA2	AV75	4 dias
	TAA3	AV75	4 dias
	TAB1	AV77	3 dias
	TAB2	AV77	3 dias
	TAB3	AV77	2 dias
	TAC1	veículo	3 dias
	TAC2	veículo	2 dias
	TAD1	AV75	3 dias
	TAD2	AV75	3 dias
	TAD3	AV75	2 dias
	TAE1	AV77	3 dias
	TAE2	AV77	3 dias
	TAE3	AV77	2 dias
	TAF1	veículo	3 dias
	TAF2	veículo	3 dias
transplantação e composto (100 ng)	TAA1	AV75	4 dias
	TAA2	AV75	6 dias
	TAA3	AV75	5 dias
	TAB1	AV77	4 dias
	TAB2	AV77	4 dias
	TAB3	AV77	2 dias
	TAB4	AV77	4 dias
	TAC1	veículo	3 dias
	TAC2	veículo	4 dias
	TAC3	veículo	3 dias
	TAC4	veículo	3 dias
	TAD1	AV75	53 dias
	TAD2	AV75	5 dias
	TAD3	AV75	35 dias
	TAD4	AV75	34 dias
	TAE1	AV77	3 dias

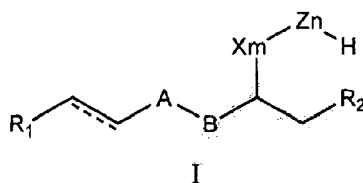
Tratamento	Sujeito	Composto	Período de sobrevivência
	TAE2	AV77	4 dias
	TAE3	AV77	3 dias
	TAE4	AV77	5 dias
	TAF1	veículo	4 dias
	TAF2	veículo	4 dias
	TAF3	veículo	3 dias
	TAF4	veículo	3 dias
transplantação e composto (100 pg)	TAA1	AV75	4 dias
	TAA2	AV75	6 dias
	TAA3	AV75	7 dias
	TAA4	AV75	6 dias
	TAB1	AV77	3 dias
	TAB2	AV77	4 dias
	TAB3	AV77	6 dias
	TAC1	veículo	3 dias
	TAC2	veículo	3 dias
	TAC3	veículo	3 dias
	TAD1	AV75	3 dias
	TAD2	AV75	10 dias
	TAD3	AV75	8 dias
	TAE1	AV77	5 dias
	TAE2	AV77	4 dias
	TAE3	AV77	5 dias
	TAF1	veículo	3 dias
	TAF2	veículo	4 dias
	TAF3	veículo	3 dias
transplantação e composto (100 pg) i.p. no dia 0 e no dia 3	TAN1	AV75	6 dias
	TAN2	AV75	5 dias
	TAN3	AV75	6 dias
	TAN4	AV75	7 dias
	TAN5	AV75	6 dias
	TAN6	AV75	5 dias

Tratamento	Sujeito	Composto	Período de sobrevivência
no dia 0 e no dia 3	TAG1	AV75	3 dias
	TAG2	AV75	4 dias
	TAG3	AV75	3 dias
	TAG4	AV75	3 dias
	TAG5	AV75	4 dias
transplantação e composto (100 ng) i.p. no dia -1 e no dia 3	TAH1	AV75	4 dias
	TAH2	AV75	3 dias
	TAH3	AV75	4 dias
	TAH4	AV75	3 dias
transplanção e composto (100 ng) i.p. no dia 0 e no dia 4	TAI1	AV75	4 dias
transplantação e composto (100 ng) i.p. no dia -1 e no dia 3	TAJ1	AV75	3 dias

Lisboa, 9 de Março de 2015.

REIVINDICAÇÕES

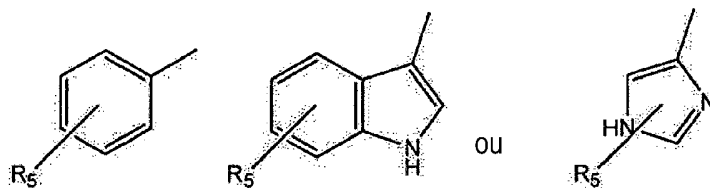
1. Um composto representado pela estrutura com a fórmula I:



na qual:

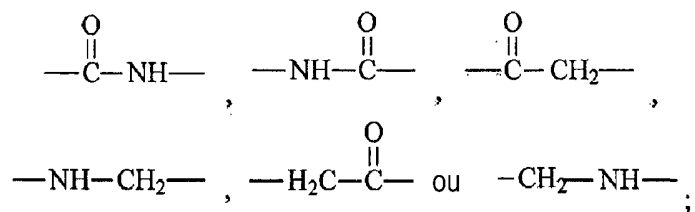
a linha a tracejado represente uma ligação simples ou dupla;

R_1 e R_2 sejam iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, sejam grupos representados pelas fórmulas:



em que R_5 seja H, OH ou OR_6 , em que R_6 seja um alquilo C_1-C_4 linear ou ramificado;

A-B seja um grupo representado pela fórmula:



e

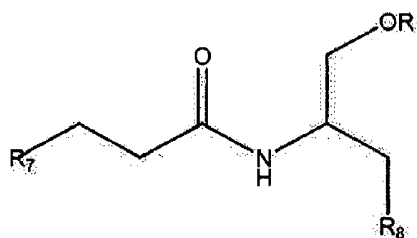
(a) m seja um inteiro igual a 0 ou a 1, n seja um inteiro de 1-500, e

X seja O, $-\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$; ou (b) m seja 1, n seja um inteiro de 0-500, e

X seja $-\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$; e

Z seja $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$;

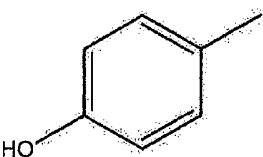
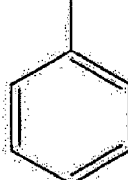
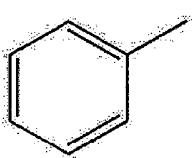
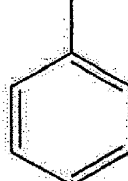
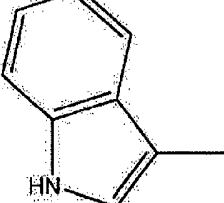
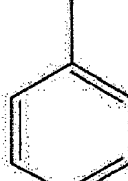
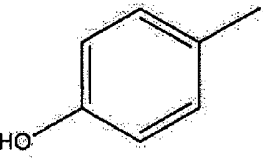
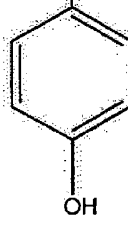
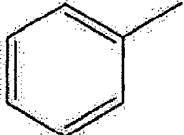
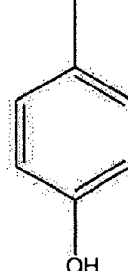
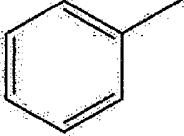
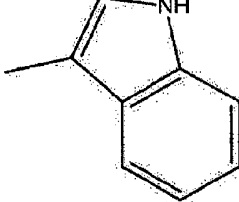
ou com a fórmula II:



II

na qual R seja um polímero de alquilenoglicol com n unidades, em que n seja um inteiro de 1-

100, e R_7 e R_8 sejam grupos representados pelas seguintes fórmulas, nas combinações ilustradas:

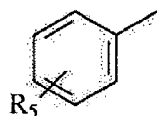
R₇	R₈
	
	
	
	
R₇	R₈
	
	

e os seus sais ou hidratos;

desde que o referido composto não seja N-cinamoíl-D,L-fenilalaninol, N-[1-hidroximetil-2-(1H-indol-3-il)-etil]-3-fenil-propionamida, N-[1-hidroximetil-2-fenil-etil]-3-(4-hidroxifenil)-propionamida, N-(1-hidroximetil-2-fenil-etil)-3-(1H-indol-3-il)-propionamida, N-(1-hidroximetil-2-fenil-etil)-3-fenil-propionamida, N-[1-hidroximetil-2-(4-hidroxifenil)-etil]-3-fenil-propionamida, nem N-[1-hidroximetil-2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-3-(4-hidroxifenil)-propionamida.

2. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 1, em que o composto referido seja representado pela fórmula I.

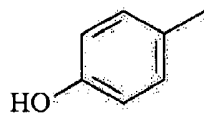
3. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 2, em que R_1 seja:



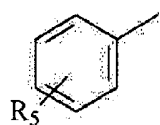
em que R_5 seja H ou OH.

4. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 2, em que R_1 seja fenilo.

5. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 2, em que R_1 seja:



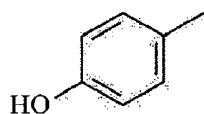
6. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 2, em que R_2 seja:



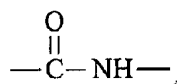
em que R_5 seja H ou OH.

7. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 2, em que R_2 seja fenilo.

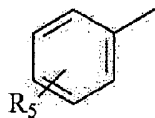
8. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 2, em que R_2 seja



9. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 2, em que A-B seja



10. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 9, em que R_1 e R_2 sejam ambos:



11. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 2 ou na reivindicação 10, em que m seja 0.

12. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 2 ou na reivindicação 10, em que m seja 1.

13. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 2 ou na reivindicação 10, em que X seja $-\text{CH}_2\text{O}$.

14. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 2 ou na reivindicação 10, em que Z seja $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$.

15. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 10, em que:

X seja $-\text{CH}_2\text{O}$, e

m seja 1.

16. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 15, em que Z seja $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$.

17. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 2, na reivindicação 10, na reivindicação 15

ou na reivindicação 16, em que m seja 1 e n seja um inteiro de 1-500.

18. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 10, na reivindicação 15, na reivindicação 16 ou na reivindicação 17, em que R_5 seja H.

19. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 10, na reivindicação 15, na reivindicação 16 ou na reivindicação 17, em que R_5 seja OH.

20. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 10, na reivindicação 15, na reivindicação 16 ou na reivindicação 17, em que R_5' seja H.

21. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 10, na reivindicação 15, na reivindicação 16 ou na reivindicação, em que R_5' seja OH.

22. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 2, na reivindicação 10, na reivindicação 15 ou na reivindicação 16, em que n seja um inteiro de 1-20.

23. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 2, na reivindicação 10, na reivindicação 15 ou na reivindicação 16, em que n seja 1 ou 7.

24. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 17, em que n seja um inteiro de 1-200.

25. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 17, em que n seja um inteiro de 5-75.

26. Uma composição farmacêutica que inclua um ou mais compostos consoante a reivindicação 2.

27. Uma composição farmacêutica que inclua a título de ingrediente activo um ou mais compostos consoante a reivindicação 2 ou a 17, em conjunto com um ou mais excipientes ou adjuvantes aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

28. Uma composição tal como se reivindica na reivindicação 27, formulada para administração oral ou parentérica.

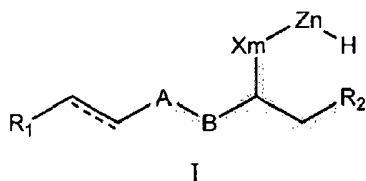
29. Uma composição tal como se reivindica na reivindicação 27, formulada como comprimidos não revestidos, comprimidos revestidos, pílulas, cápsulas, pó ou uma suspensão.

30. Uma composição tal como se reivindica na reivindicação 27, formulada para administração endovenosa.

31. Uma composição tal como se reivindica na reivindicação 27, formulada para administração transdérmica.

32. Uma composição tal como se reivindica na reivindicação 27, formulada sob a form de um unguento, creme ou gel.

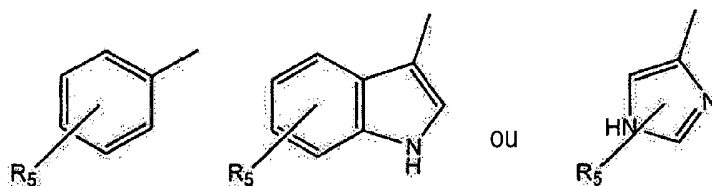
33. Uma composição farmacêutica para utilização no tratamento, prevenção e controlo de doenças imuno-alérgicas ou auto-imunes ou da rejeição de transplantações de órgãos ou de tecidos em seres humanos, bem como para aplicações veterinárias, incluindo a referida composição um composto representado pela estrutura com a fórmula I:



na qual:

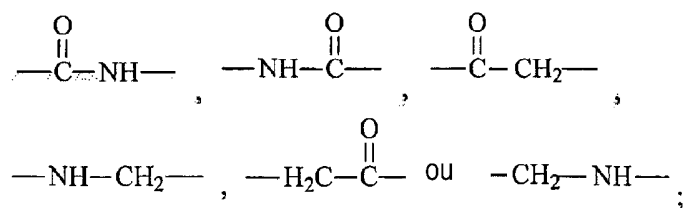
a linha a tracejado represente uma ligação simples ou dupla;

R_1 e R_2 sejam iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, sejam grupos representados pelas fórmulas:



em que R_5 seja H, OH ou OR_6 , em que R_6 seja um alquilo C_1-C_4 linear ou ramificado;

A-B seja um grupo representado pela fórmula:



e

(a) m seja um inteiro igual a 0 ou a 1, n seja um inteiro de 1-500, e

X seja O, $-\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$;

ou (b) m seja 1, n seja um inteiro de 0-500, e

X seja $-\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$; e

Z seja $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$;

e os seus sais ou hidratos.

34. Uma composição farmacêutica para utilização tal como se reivindica na reivindicação 33, em que a doença

imuno-alérgica seja asma brônquica, rinite alérgica, psoríase ou doença de Crohn.

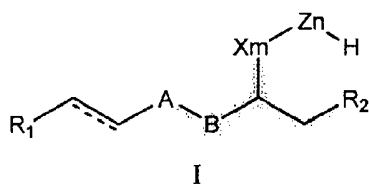
35. Uma composição farmacêutica para utilização tal como se reivindica na reivindicação 33, em que a doença auto-imune seja lúpus eritematoso sistémico, tiroidite auto-imune, artrite reumatóide, diabetes, esclerose múltipla ou encefalomielite auto-imune experimental.

36. Uma composição farmacêutica para utilização tal como se reivindica na reivindicação 33, em que a rejeição de órgão ou tecido transplantado seja uma rejeição de um rim, uma rejeição de medula óssea, uma rejeição de um transplante de pele, uma rejeição cardíaca ou a doença crónica do enxerto contra o hospedeiro.

37. Uma composição farmacêutica para utilização tal como se reivindica na reivindicação 33, incluindo também um ou mais excipientes ou adjuvantes aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

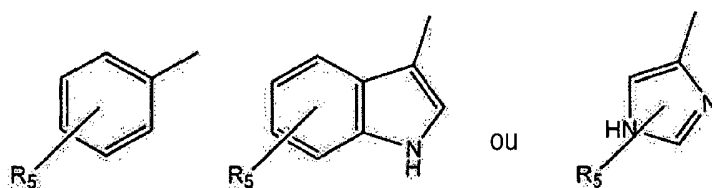
38. Uma composição farmacêutica para utilização tal como se reivindica na reivindicação 33, em que $n = 1$ ou 7.

39. A utilização de uma composição farmacêutica que inclua um composto representado pela estrutura com a fórmula I:



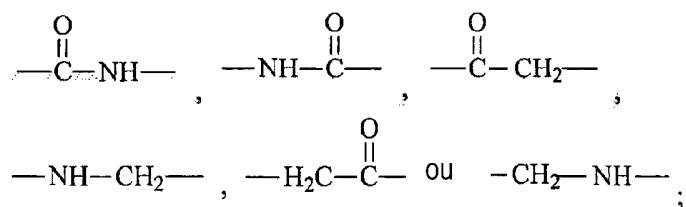
a linha a tracejado represente uma ligação simples ou dupla;

R_1 e R_2 sejam iguais ou diferentes e, independentemente um do outro, sejam grupos representados pelas fórmulas:



em que R_5 seja H, OH ou OR_6 , em que R_6 seja um alquilo C_1-C_4 linear ou ramificado;

A-B seja um grupo representado pela fórmula:



e

(a) m seja um inteiro igual a 0 ou a 1, n seja um inteiro de 1-500, e

X seja O, $-\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$;

ou (b) m seja 1, n seja um inteiro de 0-500, e

X seja $-\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$; e

Z seja $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$;

e um ou mais excipientes ou adjuvantes aceitáveis do ponto de vista farmacêutico no fabrico de um medicamento para o tratamento, a prevenção e o controlo de doenças imuno-alérgicas ou de doenças auto-imunes ou de rejeição de transplantações de órgãos ou de tecidos, em seres humanos bem como em aplicações veterinárias.

40. A utilização tal como se reivindica na reivindicação 39, em que a doença imuno-alérgica referida seja a asma brônquica, a rinite alérgica, a psoríase ou a doença de Crohn.

41. A utilização tal como se reivindica na reivindicação 39, na qual a doença auto-imune seja lúpus eritematoso sistémico, tiroidite auto-imune, artrite reumatóide, diabetes, esclerose múltipla ou encefalomelite auto-imune experimental.

42. A utilização tal como se reivindica na reivindicação 39, em que a rejeição da transplantação de órgão ou tecido seja a rejeição de um rim, a rejeição de medula óssea, a rejeição de um enxerto de pele, a rejeição de um enxerto cardíaco ou a doença crónica do enxerto em relação ao hospedeiro.

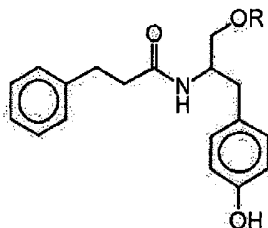
43. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 1, em que o composto referido seja representado pela fórmula II.

44. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 43, em que o polímero poli(alquilenoglicol) seja o poli-isopropilenoglicol.

45. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 44, em que n seja um inteiro de 1-20.

46. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 44, em que n seja seleccionado de entre 1, 7, 12, 17, 34, e 69.

47. Um composto tal como se reivindica na reivindicação 43, em que o composto seja representado pela fórmula:



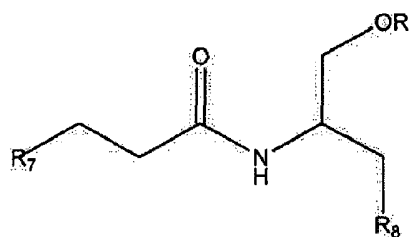
em que R seja poli-isopropilenoglicol e n seja 7.

48. Uma composição incluindo um ou mais compostos consoante as reivindicações 43-47.

49. Uma composição farmacêutica incluindo a título de ingrediente activo um ou mais compostos consoante qualquer uma das reivindicações 43-47, em conjunto com um ou mais excipientes e adjuvantes more aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

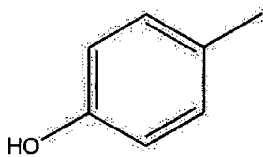
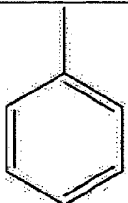
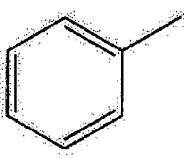
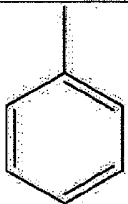
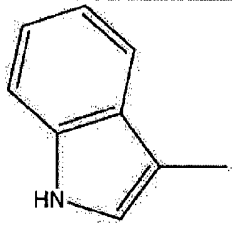
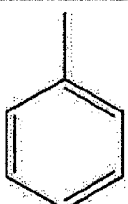
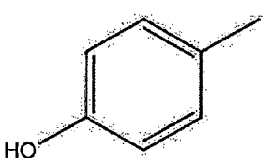

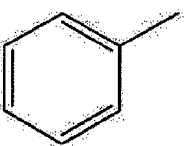
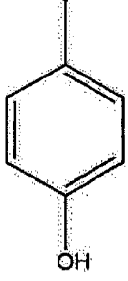
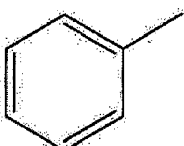
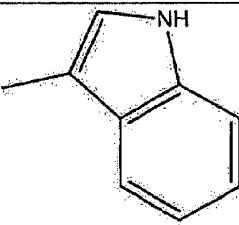
50. Uma composição farmacêutica tal como se reivindica na reivindicação 49, formulada para administração oral ou parentérica.

51. Uma composição farmacêutica para utilização no tratamento, prevenção e controlo de doenças imuno-alérgicas ou auto-imunes ou de rejeição de transplantações de órgãos ou de tecidos em seres humanos bem como em aplicações veterinárias, incluindo a referida composição um composto com a fórmula II:



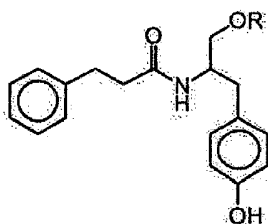
II

em que R seja um polímero polialquilenoglicol com n unidades, em que n seja um inteiro de 1-100, e R₇ e R₈ sejam grupos representados pelas seguintes fórmulas nas combinações ilustradas:

R₇	R₈
	
	
	
	
	
R₇	R₈
	

e os seus sais e hidratos.

52. A composição para a utilização tal como se reivindica na reivindicação 51, em que o composto seja representado pela fórmula:



em que R seja poli-isopropilenoglicol e n seja 7.

53. A composição para a utilização tal como se reivindica na reivindicação 51, em que n seja 1 ou 7.

54. Uma composição farmacêutica para utilização tal como se reivindica na reivindicação 51, em que a referida doença imuno-alérgica seja asma brônquica, rinite alérgica, psoríase ou doença de Crohn.

55. Uma composição farmacêutica para utilização tal como se reivindica na reivindicação 51, em que a doença auto-imune referida seja lúpus eritematoso sistémico, tiroidite auto-imune, artrite reumatóide, diabetes, esclerose múltipla ou encefalomielite auto-imune experimental.

56. Uma composição farmacêutica para utilização tal como se reivindica na reivindicação 51, em que a referida rejeição de transplantação de órgão ou tecido seja uma rejeição de um rim, uma rejeição de medula óssea, uma rejeição de um enxerto de pele, uma rejeição de um enxerto cardíaco ou doença crónica do enxerto contra o hospedeiro.

57. A utilização de uma composição farmacêutica tal como se reivindica na reivindicação 51, no fabrico de um medicamento para o tratamento, prevenção e controlo de doenças imuno-alérgicas ou auto-imunes ou de rejeição de transplantações de órgãos ou de tecidos em seres humanos, bem como em aplicações veterinárias.

58. A utilização tal como se reivindica na reivindicação 57, em que a referida doença imuno-alérgica seja asma brônquica, rinite alérgica, psoríase ou doença de Crohn.

59. A utilização tal como se reivindica na reivindicação 57, em que a doença auto-imune referida seja lúpus eritematoso sistémico, tiroidite auto-imune, artrite reumatóide, diabetes, esclerose múltipla ou encefalomielite auto-imune experimental.

60. A utilização tal como se reivindica na reivindicação 57, em que a referida rejeição de transplantação de órgão ou tecido seja uma rejeição de um rim, uma rejeição de medula óssea, uma rejeição de um

enxerto de pele, uma rejeição de um enxerto cardíaco ou doença crónica do enxerto contra o hospedeiro.

Lisboa, 9 de Março de 2015.

Figura 1

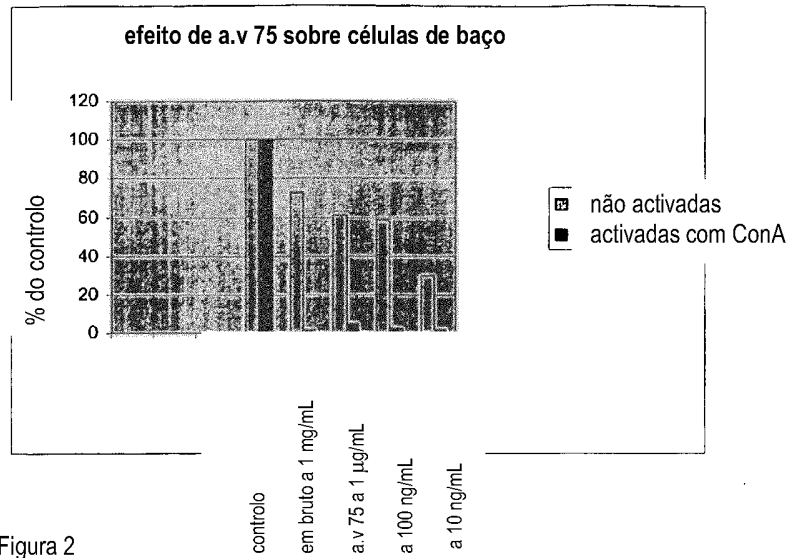


Figura 2

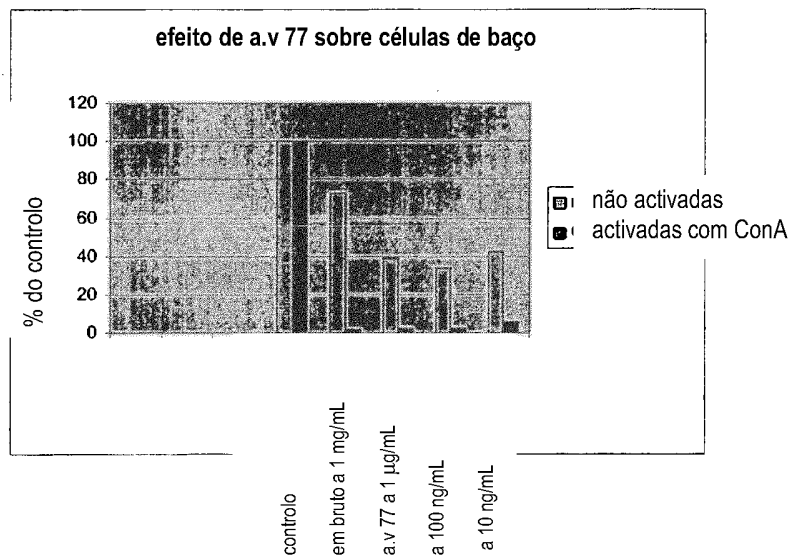


Figura 3

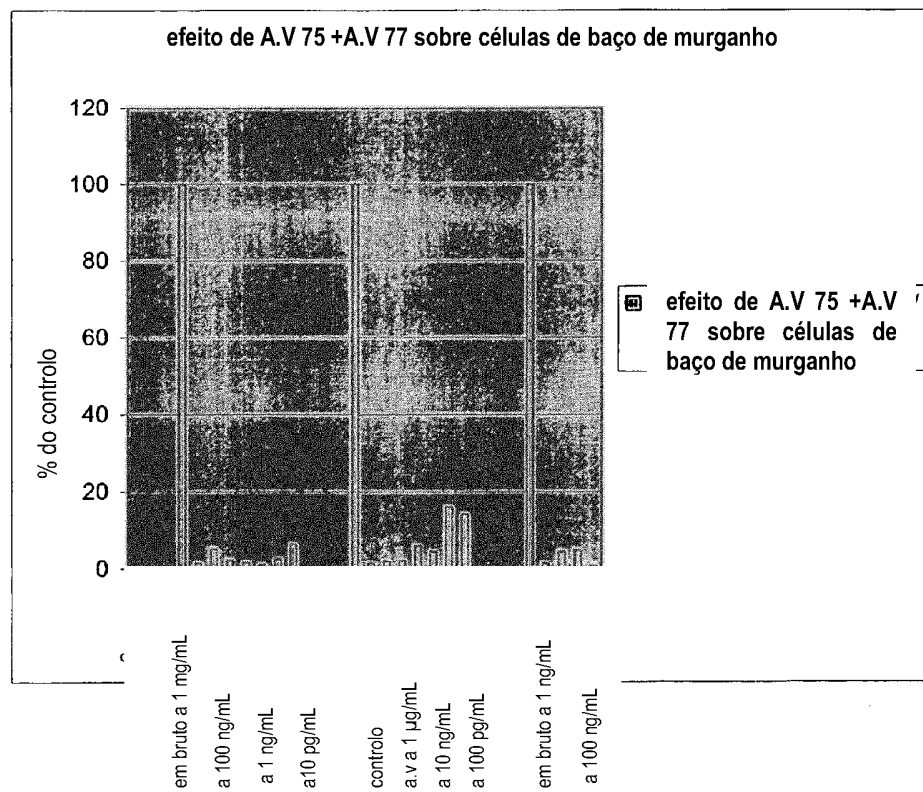
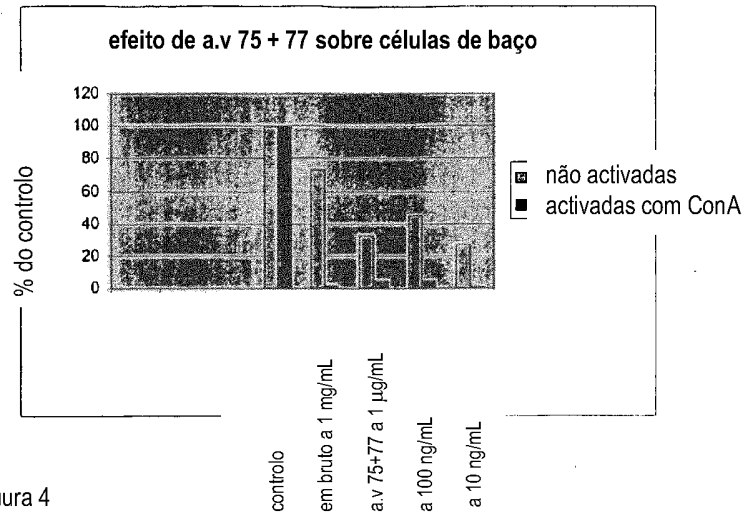


Figura 5

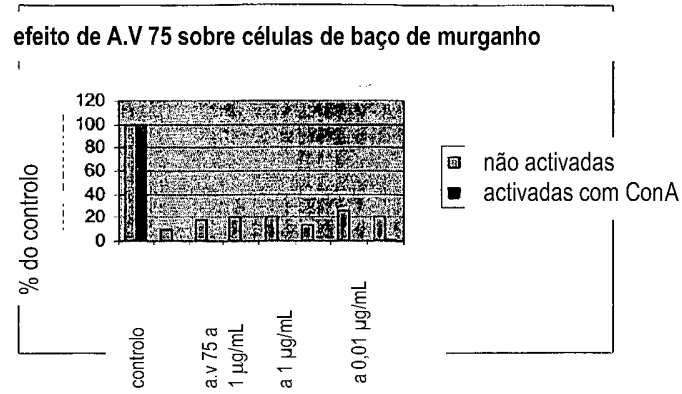


Figura 6

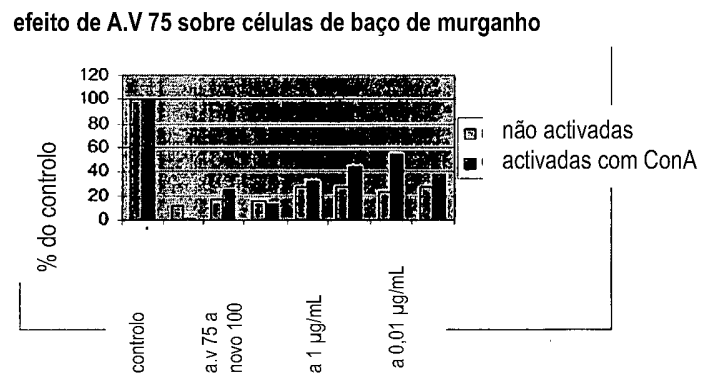


Figura 7

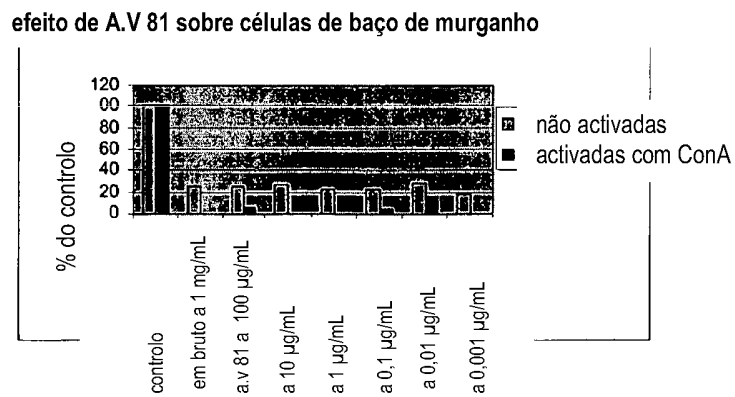


Figura 8

efeito de A.V 82 sobre células de baço de murganho

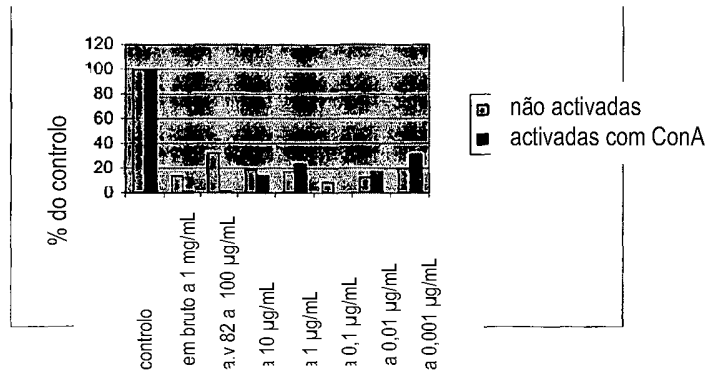


Figura 9

efeito de A.V 86 sobre células de baço de murganho

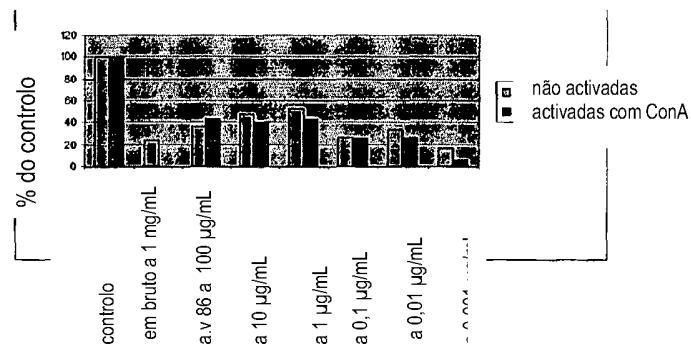


Figura 10

efeito de A.V 87 sobre células de baço de murganho

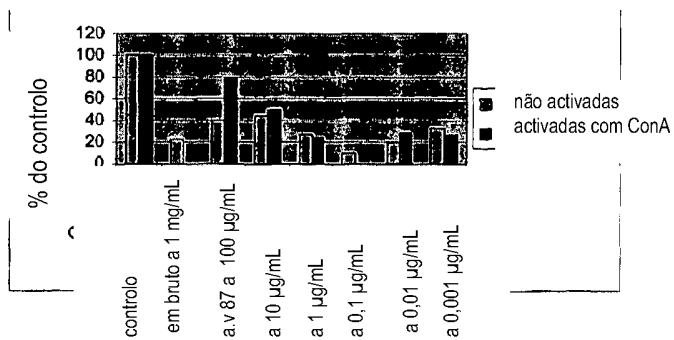


Figura 11

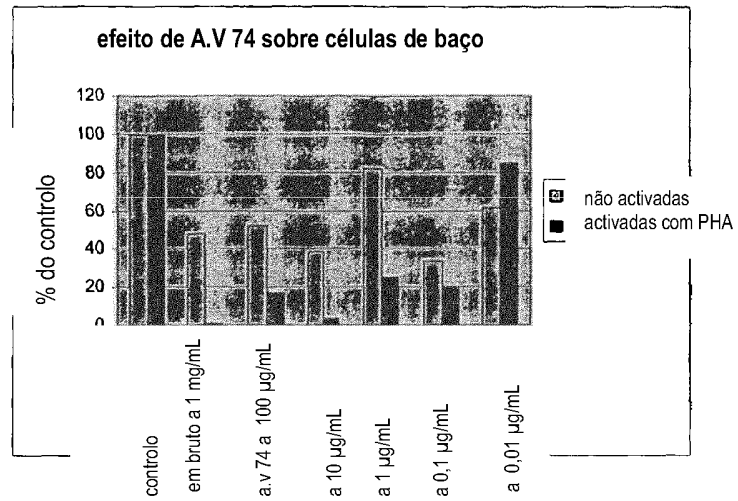


Figura 12

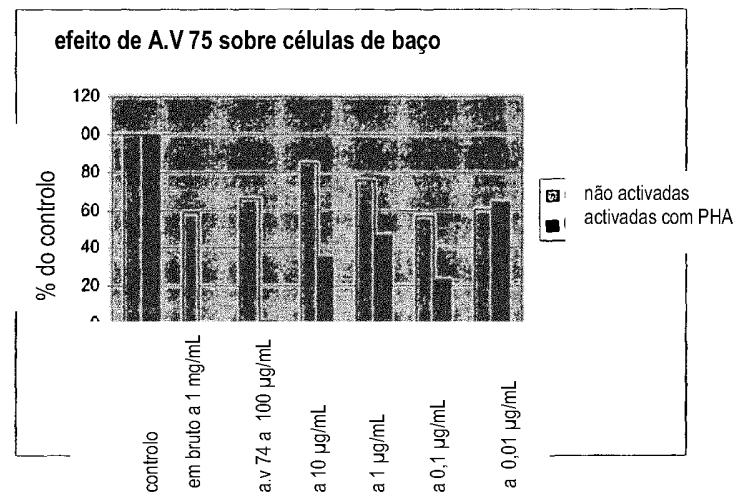


Figura 13

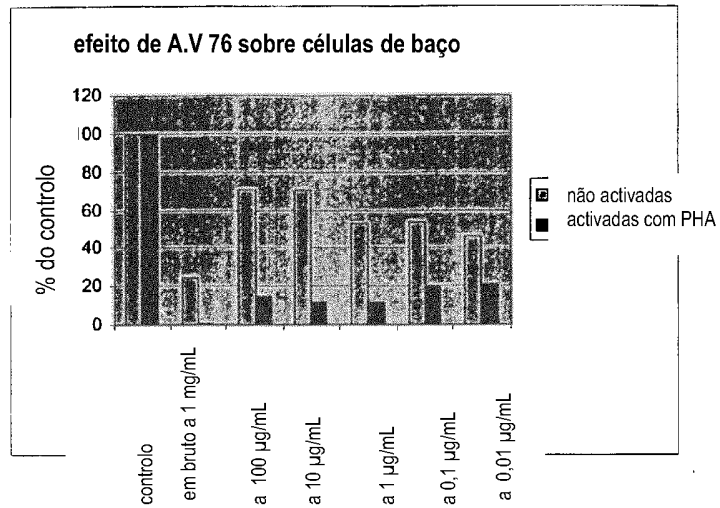


Figura 14

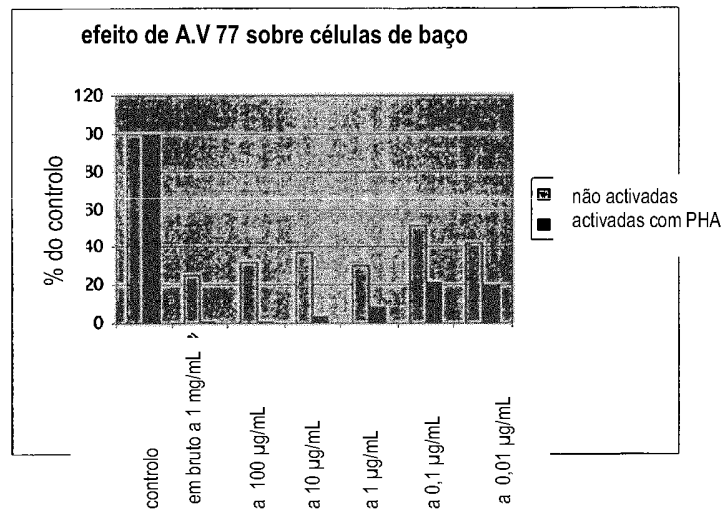


Figura 15

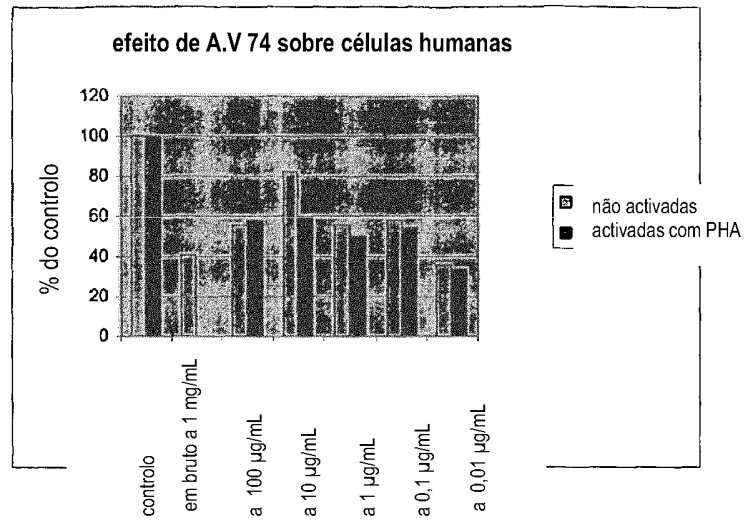


Figura 16

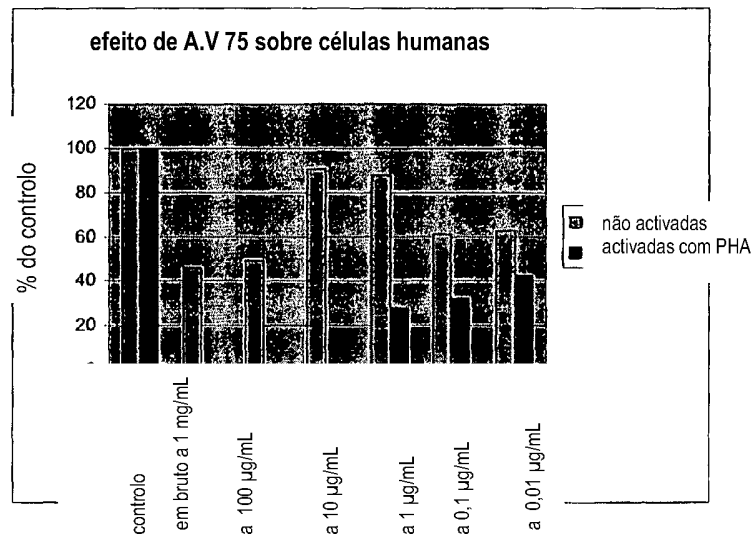


Figura 17

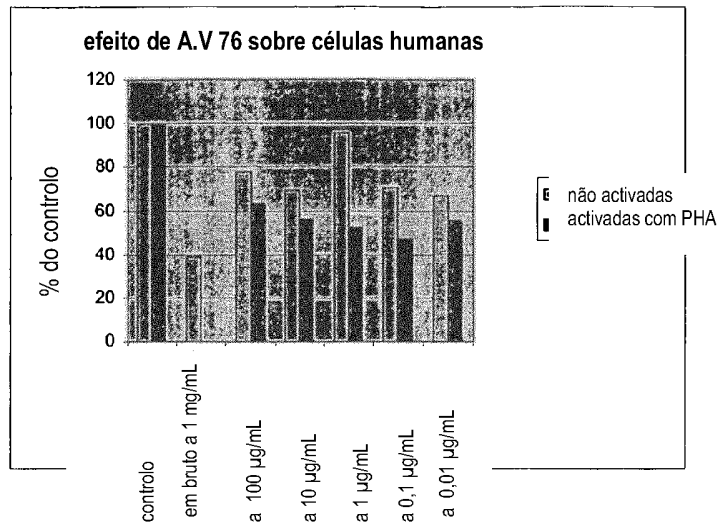


Figura 18

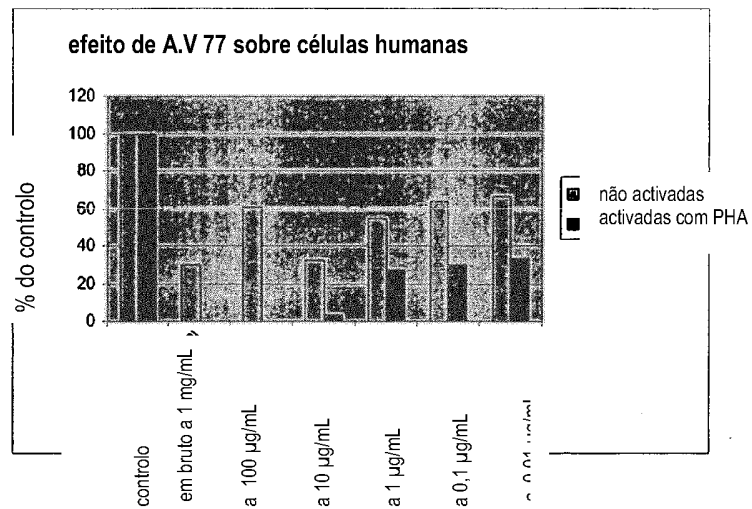


Figura 19

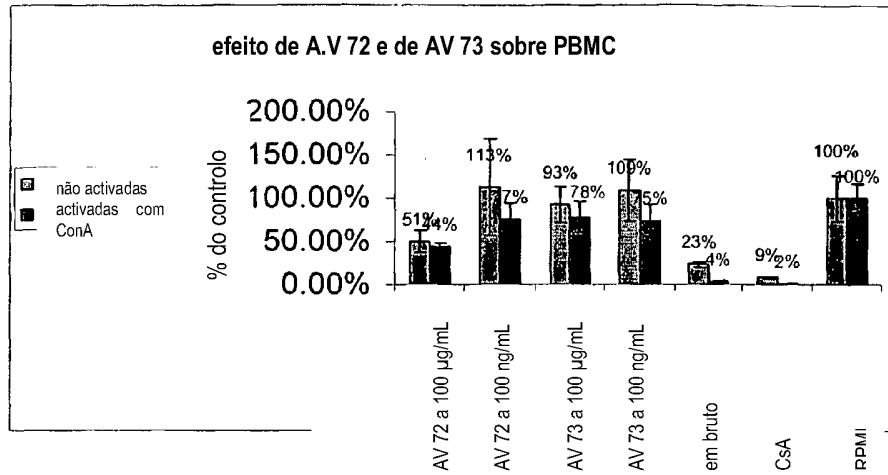


Figura 20

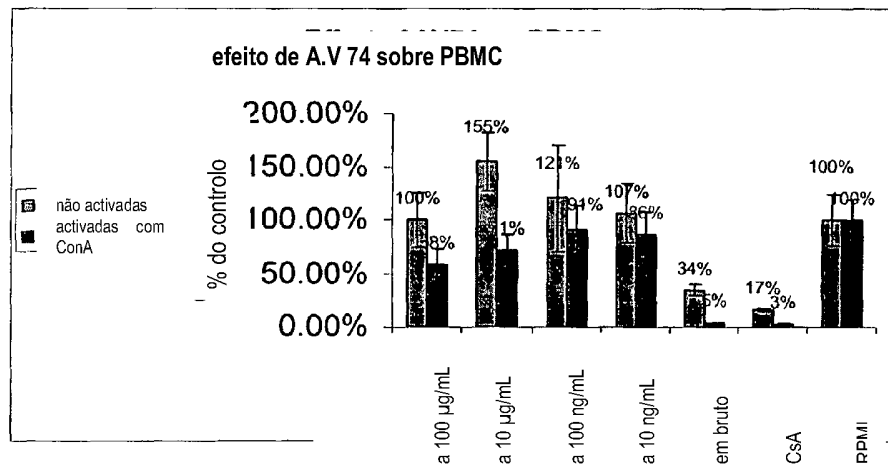


Figura 21

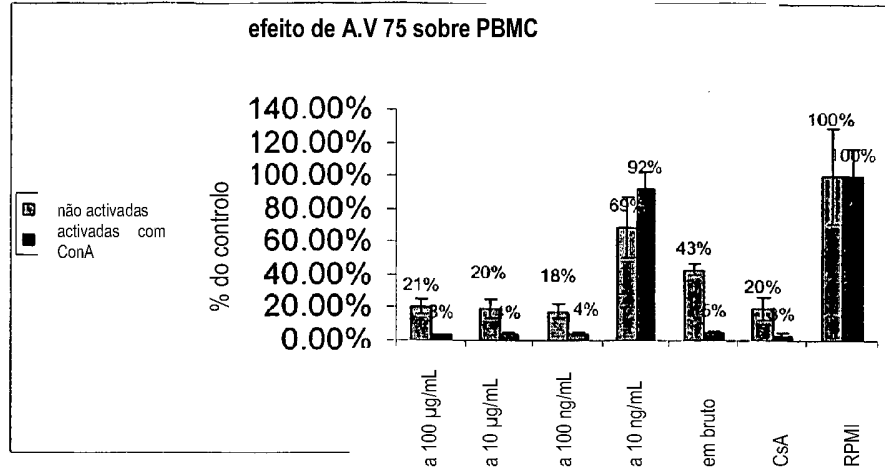


Figura 22

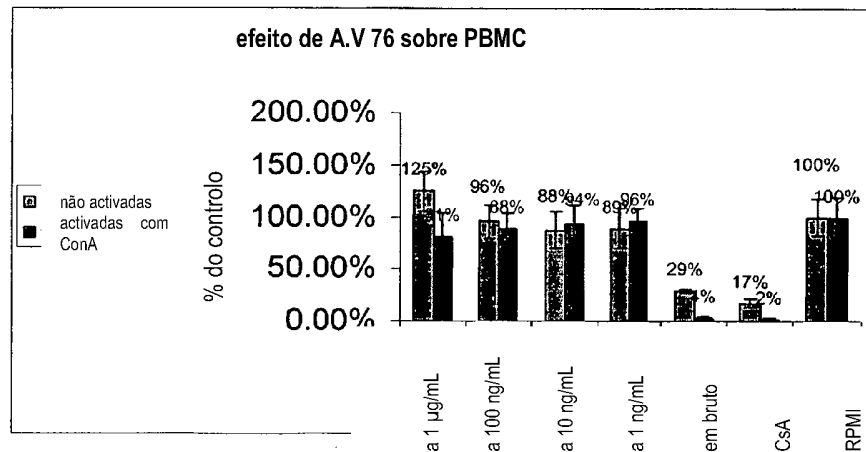


Figura 23

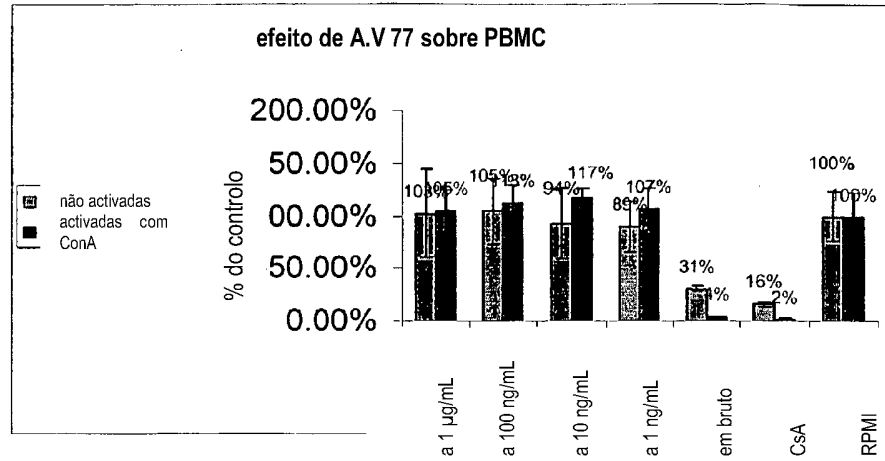


Figura 24

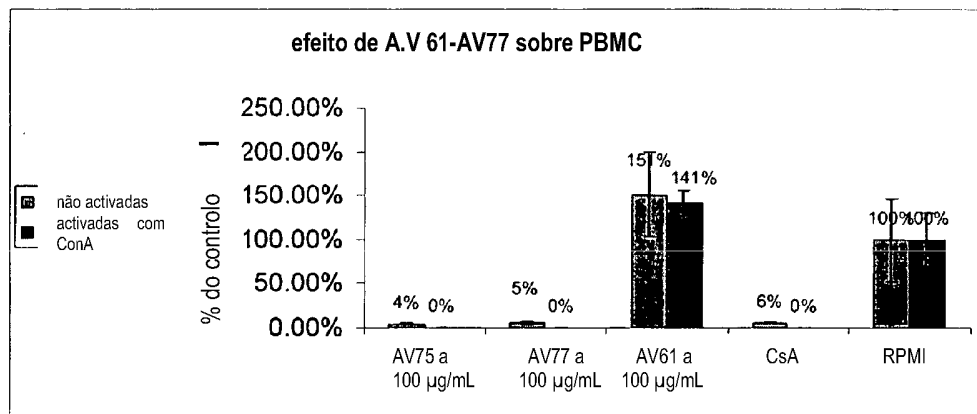


Figura 25

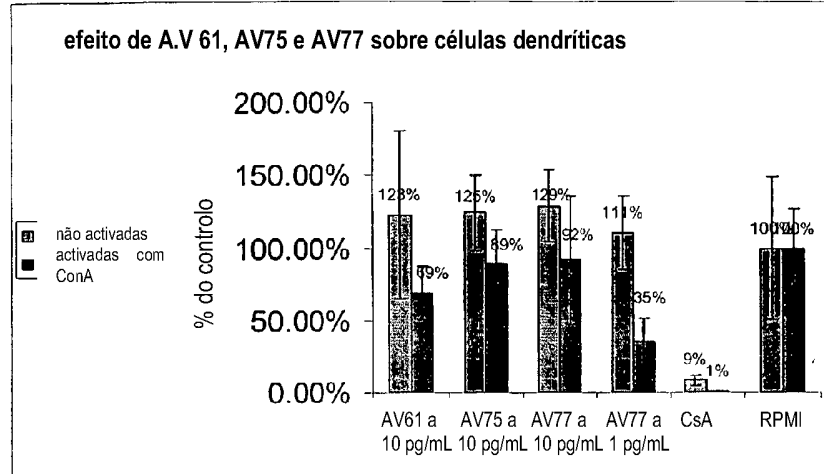


Figura 26A

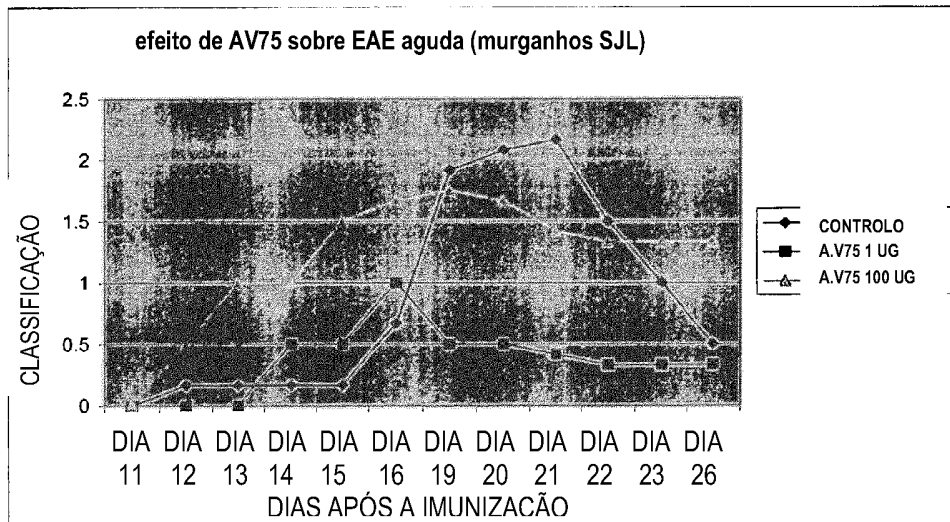


Figura 26B

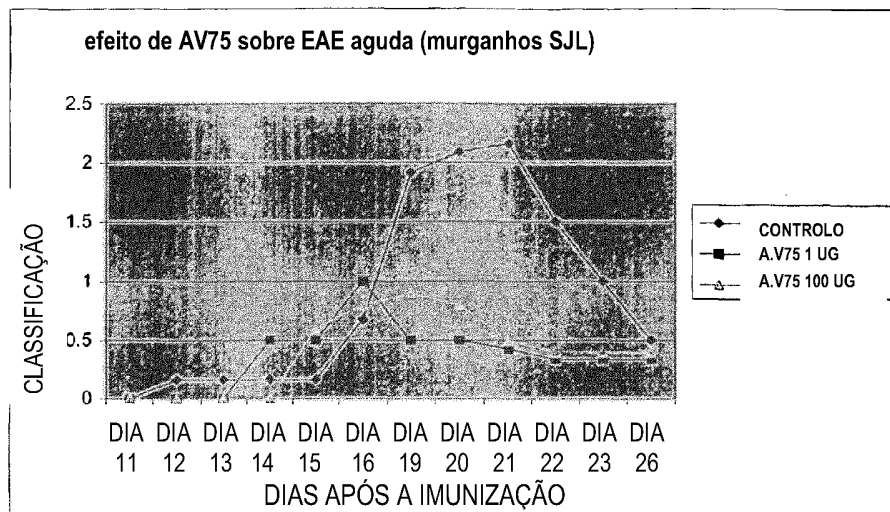


Figura 26C

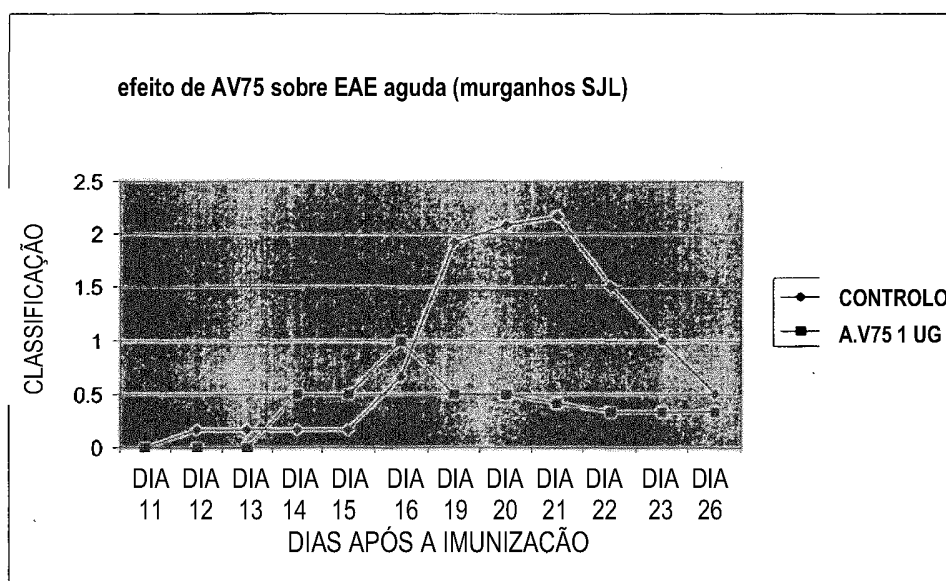


Figura 27A

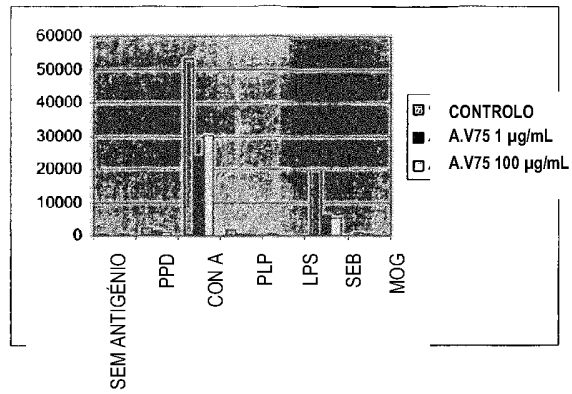


Figura 27 B

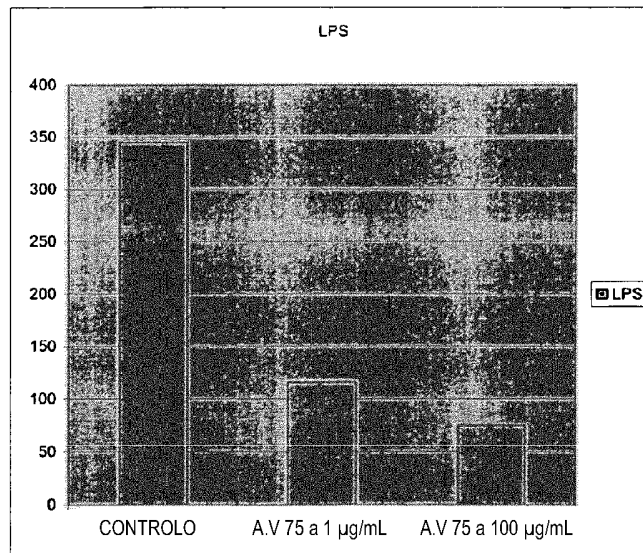


Figura 27 C

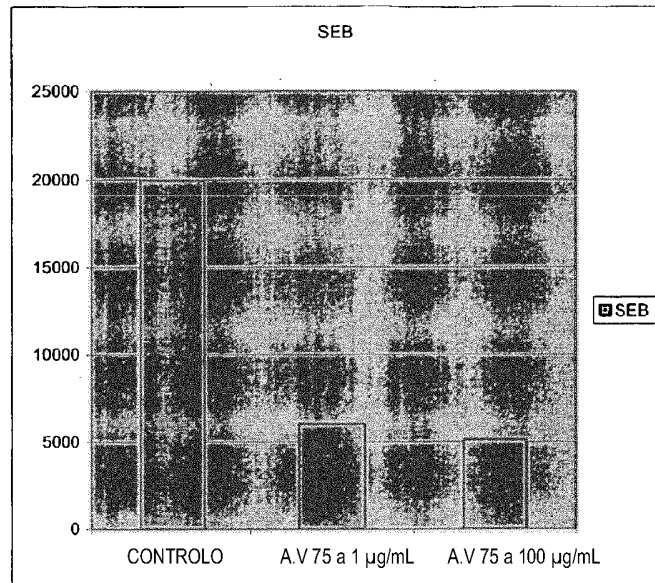


Figura 27 D

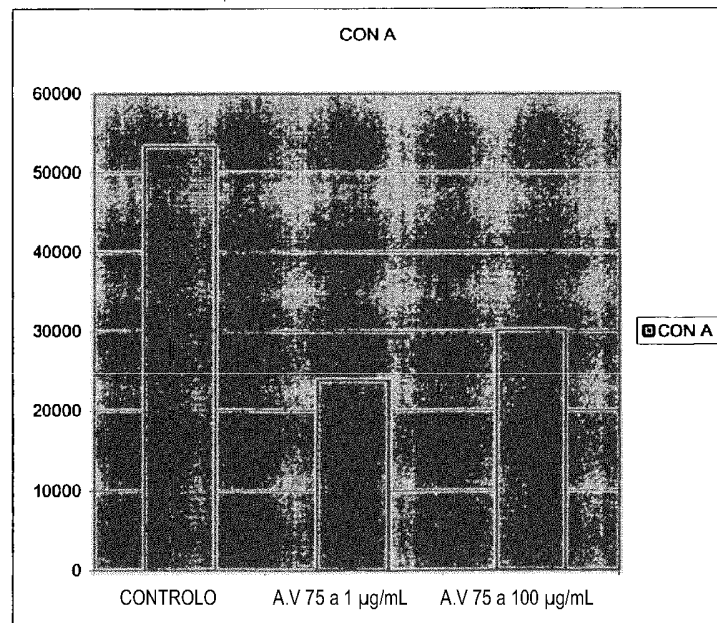


Figura 27 E

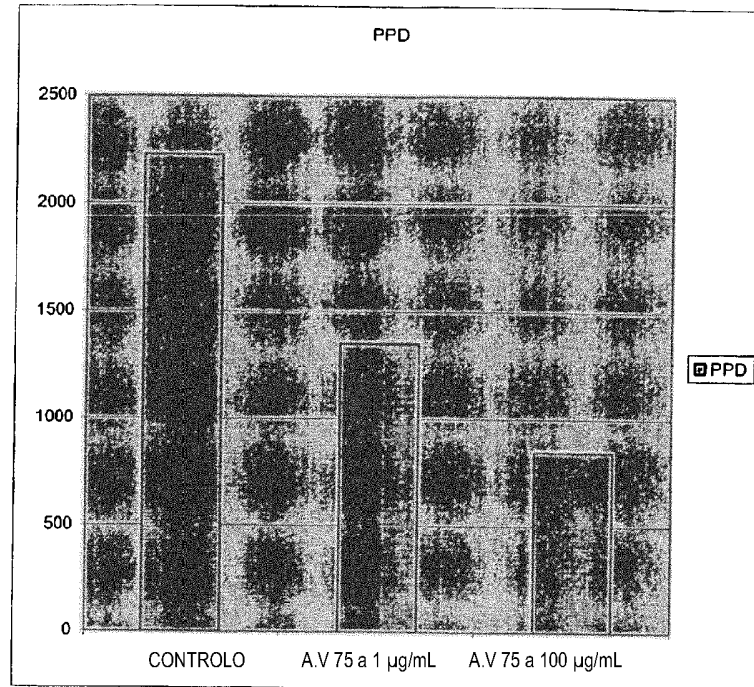


Figura 27 F

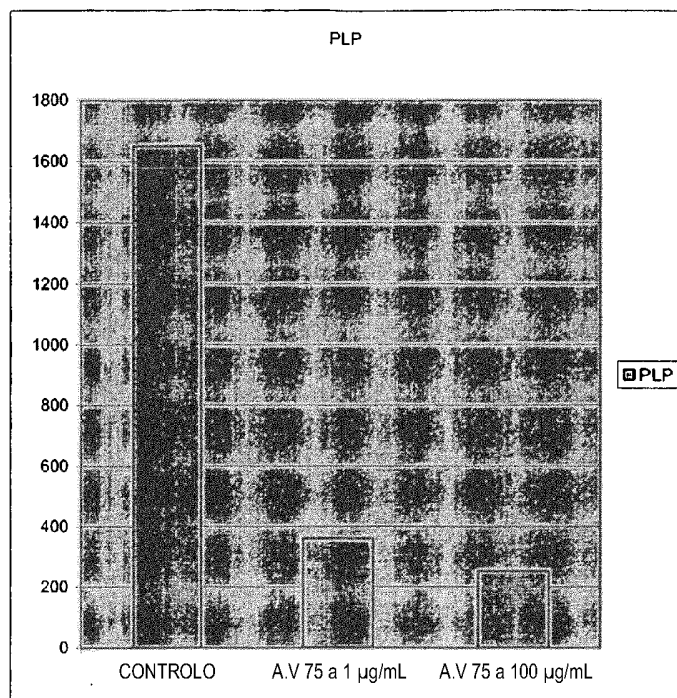


Figura 27 G

