

(11) **Número de Publicação:** PT 92596 B

(51) **Classificação Internacional:** (Ed. 6)

A61K039/395 A	A61K039/395 C
A61K031:395 C	A61K031:38 C
A61K031:675 C	A61K031:66 C

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

(22) Data de depósito: 1989.12.15 (30) Prioridade: 1988.12.19 US 286201 (43) Data de publicação do pedido: 1990.06.29 (45) Data e BPI da concessão: 03/96 1996.03.01	(73) Titular(es): AMERICAN CYANAMID COMPANY ONE CYANAMID PLAZA, WAYNE NJ 07470-8426 US (72) Inventor(es): ALLAN WISSNER US SURESH S. KERWAR US CONSTANCE KOHLER US (74) Mandatário(s): JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT
--	---

(54) **Epígrafe:** MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE CHOQUE ENDOTÓXICO NUM MAMÍFERO, UTILIZANDO ANTAGONISTAS DO FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS EM COMBINAÇÃO COM ANTICORPOS MONOCLONAIS OU POLICLONAIS

(57) **Resumo:**

[Fig.]



BREVE SUMÁRIO DO INVENTO

Este invento diz respeito a um produto para o tratamento do choque endotóxico em mamíferos o qual é útil para retardar e/ou inibir o desenvolvimento de lesões clínicas associadas com choque endotóxico. Mais particularmente, diz respeito a composições terapêuticas contendo uma combinação de um antagonista do Factor de Activação de Plaquetas e um anticorpo monoclonal ou policlonal dirigido ou para o Factor de Necrose Tumoral α , Interleuquina- 1β , Interferão Gama, ou lipopolisacarídeo/s das paredes das células bacterianas.

DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

O Factor de Activação de Plaquetas (PAF) é um mediador potente da inflamação em mamíferos e é sintetizado por uma variedade de células incluindo macrófagos, neutrófilos, células endoteliais e plaquetas (Cammussi, G. 1986, Kidney Int. 29, 469). Quando injectado em mamíferos, o PAF induz mudanças hemodinâmicas e hematológicas incluindo hipotensão, agregação de plaquetas, neutropenia, coagulação intravascular disseminada, aumentos na permeabilidade vascular, broncoconstrição, lesões de tecidos (hipoxia e necrose) e eventualmente a morte (comentado por Cammussi, G. Kidney Int. 29, 469, 1986). Em anos recentes, foi postulado que o PAF é o mediador de lesões de tecidos em mamíferos que sofrem choque endotóxico devido a sépsia bacteriana (Terashita, Z., Y. Imura, K. Nishikawa and S. Sumida 1985, Eur. J. Pharmacol. 109:257-261; Doebber, T. W., M. S. Wu, J. C. Robbins, B. M. Choy, M. N. Chang and T. Y. Shen 1985, Biochem. Biophys. Res. Comm 127:799-808; Inarrea, P., Gomez-Cambronero, J. Pascual, M. del Carmen Ponte, L. Hernando and M. Sanchez-Crespo. 1985, Immunopharmacology, 9:45-52). Estes estudos, em mamíferos, mostraram que o PAF é



produzido em grandes quantidades quando o mamífero foi tratado com endotoxina. Além disso, os mamíferos que sofrem choque endotóxico apresentam todos os sintomas clínicos associados com a administração do PAF.

Estudos (Tracey, K. J., B. Beutler, S. F. Lowry, J. Merryweather, S. Wolpe, I. W. Milsark, R. J. Hairi, T. J. Fahey, A. Zentalla, J. D. Albert and A. Cerami 1986, Science (Wash., D. C. 234; 47-473) mostraram que os sintomas clínicos associados com choque endotóxico ou com o PAF podem ser reproduzidos em mamíferos pela administração do macrofago citocina, Factor do Tumor Necrose α (TNF α ; também conhecido como cachetina). Uma vez que os macrofagos podem ser activados in vitro e in vivo, para sintetizar e segregar TNF α (Carswell, E. A., L. J. Old, R. L. Kassel, S. Green, D. Fiore and B. Williamson 1975, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72; 3666-3671), foi sugerido que o TNF α possa ser um dos mediadores sintetizados após o choque endotóxico. A realidade que suporta esta reivindicação é derivada dos estudos de Beutler, B., I. W. Milsark and A. C. Cerami 1985, Science (Wash. D. C.) 229; 869-872). Estes estudos mostraram que se os ratos são pre-tratados com antisoro policlonal dirigido contra TNF α (antiTNF α), eles estão protegidos dos efeitos letais da endotoxina. No entanto, se o antiTNF α foi administrado no momento do tratamento com endotoxina ou se o antiTNF α foi administrado após o tratamento com endotoxina, não foi detectada qualquer protecção significativa. Assim, o momento de administração de antiTNF α foi crítico na protecção contra a letalidade induzida por endotoxina.

Estudos recentes por Cammussi et al. (Cammussi, G., F. Bussolino, G. Salvidio and C. Baglioni 1987, J. Exp. Med. 166, 1390-1404) mostraram que quando o TNF α é adicionado a culturas de células macrofagos peritoneais de ratos, neutrofilos ou endoteliais humanas, grandes quantidades de PAF são sintetizadas e

libertadas. Estas observações indicam que os sintomas clínicos associados com a administração de $\text{TNF}\alpha$ a mamíferos são devidos em parte ao PAF que é sintetizado por uma variedade de células quando expostos ao $\text{TNF}\alpha$.

Uma vez que o choque endotoxina é iniciado pelo lipossacárido da parede da célula (LPS) como um anticorpo monoclonal ou policlonal dirigido contra LPS em combinação com um antagonista PAF pode também ser uma forma desejada de tratamento para choque endotóxico em mamíferos.

Uma vez que os macrófagos podem ser activados por gamma interferon (A. G. Morris, Interferons, Immunology 1988 Supplement 1, 43-45), um anticorpo monoclonal ou policlonal dirigido a um gamma interferon humano em combinação com um antagonista PAF pode também ser uma forma desejada de tratamento para choque endotóxico em mamíferos.

Outra citocina que é sintetizada e libertada por macrófagos expostos a endotoxina é interleukin- 1β (IL- 1β). Estudos efectuados por Okusawa et al. (S. Okusawa, J. A. Gelfand, T. Ikejima, R. J. Connolly and C. A. Dinarello, 1988, Clin. Invest. 81, 1162-1172) mostraram que a administração de IL- 1β a mamíferos induz um estado análogo ao de choque (mudanças hemodinâmicas e hematológicas) que é análogo ao verificado quando se administra $\text{TNF}\alpha$. Quando o IL- 1β se combinou com $\text{TNF}\alpha$, o síndrome de choque em coelhos foi de maior intensidade do que quando qualquer dos agentes foi usado sozinho. Assim, é provável que o IL- 1β seja um mediador adicional que pode induzir a síntese e libertação de PAF por uma variedade de células.

Assim, o choque endotoxina devido a sepsis bacteriana envolve a síntese e libertação de IL- 1β e $\text{TNF}\alpha$ por macrófagos. A

libertação de IL-1 β e TNF α pode interactivar com uma variedade de células como macrófagos, células endoteliais, neutrófilos e lamelas para estimular a síntese e libertação de PAF. A libertação de PAF induz mudanças hemodinâmicas e hematológicas, causa dano do tecido (hipoxia), permeabilidade vascular aumentada e falha dos órgãos. Devido a estas mudanças induzidas nos mamíferos, o PAF é letal.

Concorrentemente, com a percepção de que o PAF é um mediador importante dos efeitos clínicos em mamíferos que sofrem choque endotóxico, foram desenvolvidos um número de antagonistas de PAF estruturalmente diferentes. Referências a alguns destes antagonistas são listadas a seguir.

Terashita, Z., et al., Life Sci. 32, 1975 (1983).

Miyamoto, T., et al., In Advances in Prostaglandin, Thromboxane and

Leukotriene Research, Vol 15 pp. 719-720, Raven Press, New York.

Barner, R., et al., Eur. patent 147768 (10.07.1985), 41 pp.

Burri, K., et al., Prostaglandins 30, 691 (1985).

Handley, D. A., et al., Proceedings of the first Sandoz Research Symposium.

"New Horizons in Platelet-activating Factor", pp 335-342, J. Wiley, London, 1987.

VanValen, R. G., et al., *ibid.*, pp 123-130.

Winslow, C. M., et al., *ibid.*, pp 152-164.

Lee, M. L., et al., *ibid.*

Handley, D. A., et al., *Immunopharmacology* 11, 175-182 (1986).

Winslow, C. M., et al., *Prostaglandins* 30 m 697 (1985).

Steiner, M., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 133, 851 (1985).

Wichrowski, B., et al., In Sixth Int's Conf. on Prostaglandins and Related Compounds, Florence, Italy, June 3-6, 1986, p. 309.

Lee, M. L., et al., *Prostaglandins* 30, 690 (1985).

Jaeggi, C., et al., Eur. patent appl. EP 178, 261 (April 16, 1986), U. S. Appln. 659, 249 (Oct. 10, 1984).

Stenzel, H., et al., In Third Int'l. Symposium, Davos, Switzerland, Sept. 7-9, 1986, p 50.

Braquet, P., In Adv. in Prostaglandin, Tromboxane and Leukotriene Res., Vol. 16, pp 179-198, Raven Press, New York, 1986.

Dupont, L., et al., *Actz. Crystallog.* C42:1757 (1986).

Braquet, P., GB Patent 84/18424 (July 19, 1984), Belg.
BE 901, 915.

Braquet, P., et al., Blood Vessels 16, 559 (1985).

Korth, R., et al., Eur. J. Pharmacol., in press, 1987.

Kuster, L. J., et al., Thromb. Res. 43:425 (1986).

Nunez, D., et al., Eur. J. Pharmacol. 123: 197 (1986).

Baroggi, N., et al., Agents Actions (suppl.) 20, 87
(1986).

Simon, A.F., et al., Thromb. Res. 1987.

Chung, K. F., et al., Lancet 2, 248 (1987).

Rao, C. B. S.: Chemistry of Lignans, Anhdra Univ.
Press, India, p. 377, 1978.

Godfroid, J. J., et al., J. Med. Chem. 30: 792-797,
1987.

Comez-Cambrenero, J., et al., Biochem. Biophys. Acta
845: 511-515, 1985.

Hwang, S. B., et al., J. Biol. Chem. 261: 13720 (1986).

Ponpipom, M. M., et al., J. Med. Chem. 30: 136 (1987).

Shen, T. Y., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82: 672
(1985).

Hwang, S. B., et al., Lab. Invest. 52: 617 (1985).

Doebber, T. W., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 29:799 (1985).

Biftu, T., et al., Eur. Patent Appln. EP 154887 (18.091985), 34 pp.

Biftu, T., et al., J. Med. Chem. 29: 1917 (1986).

Braquet, P., et al., Trends Pharmacol. Sci. 7: 397(1986).

Hwang, S. B., et al., J. Biol. Chem. 260: 15639 (1985).

Shen, T. Y., et al., Second World Conf. on Inflammation, Monte Carlo, 1986.

Shen, T. Y., et al., Second Int'l Conf. on Platelet-activating Factor and Structurally related Alkil Ether Lipids, Gatlingurgh, TN, Oct. 1986, p. 34.

Setchell, K. D., et al., Nature (Lond) 287: 740 (1980).

Stitch, S. R., et al., Nature (Lond) 287: 738 (1980).

Okamoto, M., et al., J. Antibiot. (Tokyo) 39: 198 (1986).

Okamoto, M., et al., Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 34: 345 (1986).

Okamoto, M., et al., ibid, 34: 340 (1986).



- 10 -

Lefort, J., et al., Eur. J. Pharmacol., in press, 1987.

Sedivy, P. et al., Adv. in Inflammation Res., vol. 10
pp. 171-173, Raven Press, New York, 1985.

Sedivy, P. et al., Prostaglandins 30: 688 (1985).

Cavero, L., et al., Br. J. Pharmacol. 90: 116 (1987).

Hwang, S. B., et al., Throb. Res. 34: 519 (1984).

Kornecki, E., et al., Science (Wash., D. C.) 226: 1454
(1985).

Casals-Stenzel, J., et al., Ger. Offen. DE 3435974
(10.04.1986), 22 pp.

Casals-Stenzel, J., et al., Ger. Offen. DE 3435973
(10.04.1986), 26 pp.

Casals-Stenzel, J., et al., Ger. Offen. DE 3435972A1
(10.04.1986), 24 pp.

Weber, K. H. et al., Second Int'l Conf. on
Platelet-activating Factor and Structurally related
Alkil Ether Lipids, Gatlingurgh, TN, Oct. 1986, p. 29.

Tuffin, D. P., et al., Prostaglandins 30: 702 (1985).

Hwang, M. N., et al., Eur. J. Pharmacol., in press,
1987.

Hadvary, F., et al., Helv. Chimica Acta 69, 1862

[Handwritten signature]

(1986).

Kagari, F., et al., Chem. Pharm. Bull. 35, 647 (1987).

Grue-Sorensen, G., et al., submitted J. Org. Chem., 1987.

Bittman, R., et al., J. Lipid Res., 28, 733 (1987).

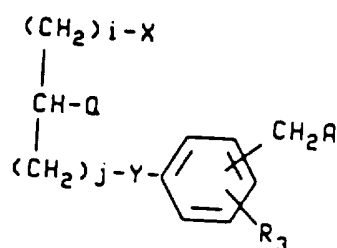
Shimazaki, N., et al., J. Med. Chem. 30, 1706 (1987).

O'Flaherty, J. T., et al., Biochem. and Biophys. Res. Commun. 147, 18 (1987).

Bitterman, H., et al., Meth and Find Exptl. Clin. Pharmacol. 9, 341 (1987).

Hwang, S., et al., Eur. J. Pharmacol. 141, 269 (1987).

Outros antagonistas PAF úteis neste invento tem a fórmula:





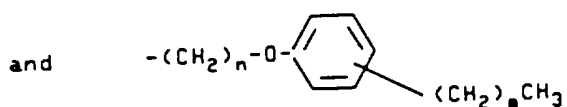
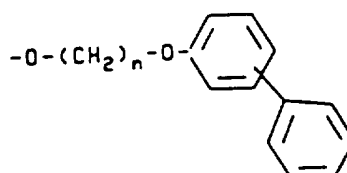
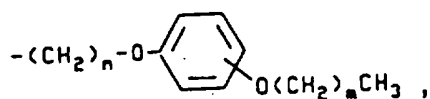
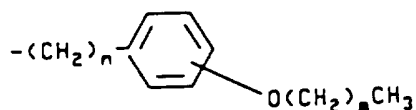
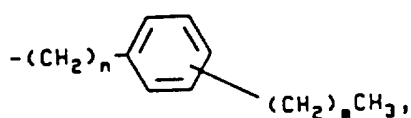
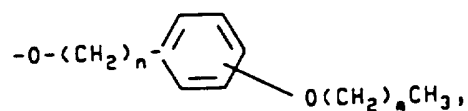
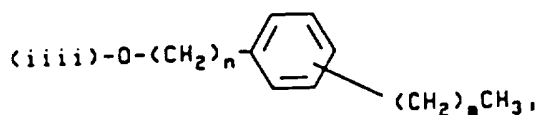
- 12 -

em que : (A) X é seleccionado entre o grupo formado por:

i) C_1-C_{24} alquilo;

ii) C_1-C_{24} alcoxi;

iii) C_1-C_{24} carboamiloxi;



n é um inteiro de 1 a 25 e m é um inteiro de 0 a 24 e a soma de n e m é menor que ou igual a 25;

v) fenilo;

vi) fenilo mono- ou polisubstituido substituido com

C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio, trifluorometilo, fenilo, fenilo substituído ou benziloxi;

vii) fenoxi;

viii) fenoxi mono- ou polisubstituído substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio, trifluorometilo, fenilo, fenilo substituído ou benziloxi;

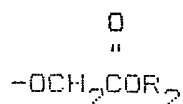
ix) naftaloxi;

x) naftaloxi mono- ou polisubstituído substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio;

xi) $-O-(CH_2)_r-O-((CH_2)_pO)_t-(CH_2)_a-W$ em que W é metilo ou fenilo opcionalmente substituído com C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 alcoxi ou fenilo, r, p, t e a são inteiros tal que a expressão $r+(p+1)t+a$ é também um inteiro e tem um valor de 3 a 20; r é um inteiro maior que ou igual a 2; p é maior que ou igual a 2; t é maior que ou igual a zero; e a é maior que ou igual a zero;

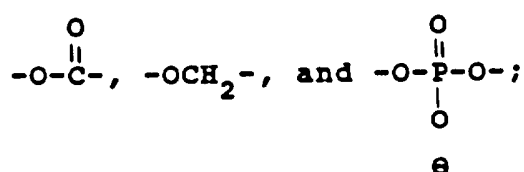
(B) i é um inteiro de 1 a 3 e j é um inteiro de 1 a 6;

(C) Q é $-OR_2$,



ou $\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-\text{R}_2$, em que R_2 é hidrogénio, C_1-C_6 alquilo ou C_1-C_6 alqueno;

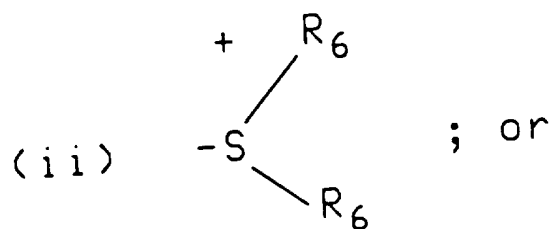
(D) Y é um radical divalente seleccionado entre o grupo formado por



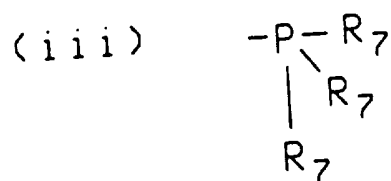
(E) a metade R_3 representa um ou mais substituintes do anel aromático seleccionado entre o grupo formado por C_1-C_5 alquilo, C_1-C_5 alcoxi e halogénio;

(F) a metade $-\text{CH}_2\text{A}$ representa um substituinte do anel aromático o qual pode estar na posição orto, meta ou para em que A é seleccionado entre o grupo formado por:

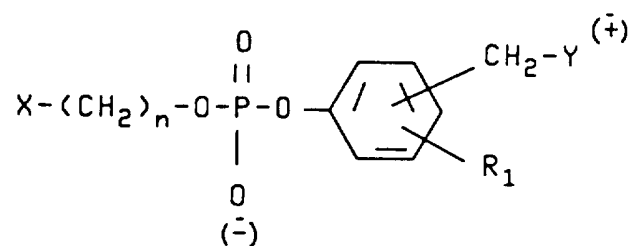
(i) um anel heterociclo aromático de 5-7 membros contendo pelo menos um átomo de azoto e um ou mais átomos de azoto ou enxofre;



+



e antagonistas FAF de fórmula :



em que: (A) X é um anel fenilo ou naftilo opcionalmente substituído em qualquer posição com um ou mais substituintes de:

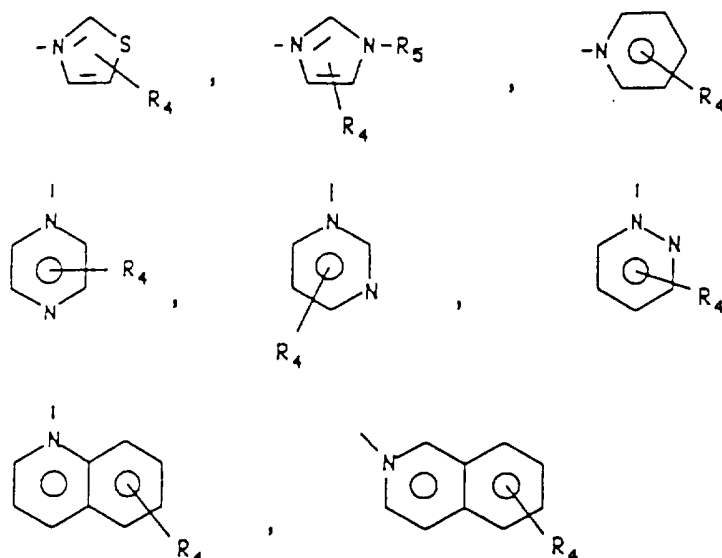
i) $-R_2$ em que R_2 é C_1-C_{25} alquilo, C_1-C_{25} alquenilo, C_1-C_{25} alcoxi, C_1-C_{25} alquenilo, C_1-C_{25} tioalquilo, fenilo, fenoxi, fenilo substituído ou fenoxi substituído em que os substituintes são C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio ou trifluorometilo;

ii) hidrogénio, halogénio, trifluorometilo, ciano ou nitro;

iii) $-CO_2R_3$, $-CONHR_3$, $-CHO$, $OCONR_3$, ou $-NHCOR_3$ em que R_3 é C_1-C_{25} alquilo, C_1-C_{25} alquenilo, fenilo ou fenilo substituído em que os substituintes são C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio ou trifluorometilo;

(B) R_1 é um ou mais substituintes do anel aromático o qual pode estar em qualquer posição e é hidrogénio, C_1-C_5 alquilo, C_1-C_5 alcoxi, ou halogénio;

$-CH_2-Y$ é um único substituinte do anel aromático o qual pode ocupar qualquer posição em que Y é um heterocíclico aromático mono ou bicíclico com anéis de 5-7 membros contendo pelo menos um átomo de azoto o qual está ligado ao grupo metileno e opcionalmente um ou mais outros átomos de azoto ou enxofre; uma execução preferida é os compostos de fórmula I, acima, em que Y é



em que R_4 representa um ou mais substituintes do anel heterocíclico os quais podem ocupar uma posição não-hetero átomo e é C_1-C_5 alquilo, C_1-C_5 alcoxi, hidrogénio ou halogénio; a metade R_5 é C_1-C_5 alquilo ou hidrogénio.

(C) n é o inteiro 0 ou 1.

O nosso invento diz respeito à descoberta inesperada de que quando um antagonista PAF é administrado em combinação com um anticorpo monoclonal ou policlonal dirigido quer para o Factor de Necrose Tumoral α , e Interleuquina- 1β , Interferão Gama ou lipopolissacarídeos das paredes das células bacterianas, os animais podem ser protegidos dos efeitos da endotoxina numa maneira melhor do que se o antagonista PAF ou o anticorpo forem administrados sozinhos; esta combinação de terapia representa um novo método para o tratamento de choques endotóxicos em mamíferos.

De acordo com este invento proporciona-se um produto, contendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um antagonista do factor activador de plaquetas e um ou mais anticorpos monoclonais ou policlonais, dirigidos para o Factor de Necrose Tumoral α , e Interleuquina- 1β , Interferão Gama ou lipossacarídeo das células bacterianas, sob a forma de uma preparação combinada, para utilização simultânea, separada ou sequencial dos componentes, no tratamento do choque endotóxico.

O anticorpo dirigido para o Factor de Tumor Necrose α pode ser obtido a partir de Endogen Inc., 451 D Street, Boston, MA 02210. O anticorpo dirigido para o Interleukin-1 β pode ser obtido a partir de Genzine, 75 Kneeland St., Boston, MA 02114. O anticorpo dirigido para o interferon gamma pode ser obtido a partir de Alpha Therapeutic Corp., 5355 Valley Road, Los Angeles, CA 90032. O anticorpo dirigido para os lipopolisacarídeos das paredes das células bacterianas pode ser obtido a partir de Oxoid Ltd., Wade Road, Basingstoke, Hampshire, RG 24, DPN, England.

Os antagonistas FAF usados para implementar o presente invento podem ser oralmente administrados, por exemplo, com um diluente inerte, ou com um veículo comestível assimilável, ou eles podem ser fechados em cápsulas de casca dura ou mole, ou eles podem ser comprimidos em pastilhas, ou eles podem ser directamente incorporados com a alimentação da dieta. Para administração terapêutica oral, estes antagonistas podem ser incorporados com excipientes e usados na forma de pastilhas, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes e analogos. Tais composições e preparações devem conter pelo menos 0,1% de composto activo. A percentagem do composto nestas composições pode, claro está, variar e pode estar convenientemente entre cerca de 2% e cerca de 60% em peso da unidade. A quantidade de composto activo em tais composições terapêuticamente úteis é tal que será obtida uma dose apropriada. As composições preferidas de acordo com este invento são preparadas de modo que uma dose unitária oral contém entre cerca de 1 e 500 mg de composto activo.

As pastilhas, cápsulas e analogos podem também conter um ligante tal como goma tragacanto, acácia, amido de milho ou gelatina; excipientes tal como fosfato dicalcico; um agente desintegrante tal como amido de milho, fécula da batata, ácido alginico; um lubrificante tal como estearato de magnésio; e um

agente de adoçamento tal como sucrose, lactose ou sacarina. Quando a forma de dosagem unitária é uma cápsula, ela pode conter, além das substancias do tipo anterior, um veiculo liquido tal como um óleo gordo.

Vários outros materiais podem estar presentes como revestimentos ou para modificar a forma fisica da dosagem unitária. Por exemplo, as pastilhas podem ser revestidas com goma laca, açúcar ou ambos. Um xarope ou elixir pode conter além do ingrediente activo, sucrose como o agente de adoçamento, metil e propilparabens como preservativos, um corante e um fragrante tal como aroma de cereja ou laranja.

Estes antagonistas PAF podem também ser administrados parenteralmente. Soluções ou suspensões destes compostos activos podem ser preparados em água apropriadamente misturados com um tensio activo tal como hidroxipropilcelulose. As dispersões podem também ser preparadas em glicerol, polietileno glicois liquidos e suas misturas em óleos. Sob condições ordinárias de armazenagem e uso, estas preparações contem um preservativo para evitar o crescimento de microorganismos.

As formas farmaceuticas dos antagonistas PAF próprios para uso injectavel incluem soluções ou dispersões aquosas estereis e pós estereis para a preparação extemporanea de soluções ou dispersões estereis injectaveis. Em todos os casos, a forma deve ser esteril e deve ser fluida até existir siringabilidade fácil. Deve ser estavel sob as condições de fabrico e armazenagem e deve ser preservada contra a acção de contaminação dos microorganismos tal como bacterias e fungos. O veiculo pode ser um meio solvente ou dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (e. g. glicerol, propileno glicol e polietileno glicol liquido), suas misturas apropriadas, e óleos vegetais.

Os antagonistas PAF deste invento podem tambem ser administrados directamente às vias aereas na forma de um aerosol.

Os anticorpos monoclonal ou policlonal dirigidos para o Factor Necrose Tumor α (tambem conhecido como Cachectin), Interleukin- 1β , Gamma Interferon, e liposacarideos da parede da célula bacteriana os quais são necessários para implementar este invento e são mais bem administrados parenteralmente numa gama de dosagem de 2 a 500 mg/kg.

As soluções ou suspensões destes compostos anticorpo podem ser preparados em água apropriadamente misturada com um tensio activo tal como hidroxipropilcelulose. As dispersões podem tambem ser preparadas em glicerol, polietileno glicois liquidos e suas misturas em óleos. Sob condições ordinarias de armazenagem e uso, estas preparações contem um preservativo para evitar o crescimento de microorganismos.

As formas farmaceuticas dos anticorpos próprios para uso injectavel incluem soluções ou dispersões aquosas estereis e pós estereis para a preparação extemporanea de soluções ou dispersões injectaveis estereis. Em todos os casos, a forma deve ser esteril e deve ser fluida até existir siringabilidade fácil. Deve ser estavel sob as condições de fabrico e armazenagem e deve ser preservada contra a acção de contaminação dos microorganismos tal como bacterias e fungos. O veiculo pode ser um meio solvente ou dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (e. g. glicerol, propileno glicol e polietileno glicol liquido), suas misturas apropriadas, e óleos vegetais.

Os antagonistas PAF e os anticorpos podem ser administrados no mesmo veiculo ou em veiculos diferentes. Os

antagonistas PAF e os anticorpos podem ser administrados ao mesmo tempo ou em momentos diferentes durante o curso da terapia.

O invento será ainda descrito pelos exemplos seguintes.

Exemplo 1

Ratos Balb/c (macho, 20 g) foram obtidos a partir dos Charles River Laboratoires, Wilmington, Massachusetts. Eles foram encerrados em grupos de 5 em gaiolas individuais e alimentados ad libitum. A endotoxina E. coli foi obtida a partir da Sigma Chemical Co., St. Louis, MO. A endotoxina foi dissolvida em solução salina tamponada por fosfato (GIBCO) e administrada intravenosamente a ratos com uma dose de 50 mg/kg. Quinze a vinte minutos após a administração da endotoxina., os ratos foram divididos em varios grupos. Um grupo recebeu solução salina intravenosa (Control). O segundo grupo recebeu 3-[[3-[[hidroxil[2-metoxi-3-(tetradeciloxi)fenoxil]-fosfinil]oxil]-fenil]-5-metil-tiazolio, hidroxido, sal interno (antagonista PAF) intravenosamente com uma dose de 20 mg/kg (Composto suspenso em solução salina tamponada por fosfato e sonicada durante aproximadamente 15 segundos para fornecer uma solução floculante ou nebulosa). O terceiro grupo recebeu um anticorpo monoclonal dirigido contra murina TNF α administrado intravenosamente com uma dose de 25 mg/kg. O quarto grupo recebeu 3-[[3-[[hidroxil[2-metoxi-3-(tetradeciloxi)fenoxil]-fosfinil]oxil]-fenil]-5-metil-tiazolio, hidroxido, sal interno (20 mg/kg) e o anticorpo monoclonal dirigido contra murina TNF α (25 mg/kg). O anticorpo monoclonal usado nestes estudos foi fornecido pelo Dr. Robert Schreiber, Department of Pathology, Washington University of Medicine, St. Louis, MO and Cell-Tech, Great Britain. Os ratos foram vigiados em relação à sua sobrevivencia durante até 72 horas após o

tratamento por endotoxina. Os resultados destes estudos são apresentados na Tabela I.

Os ratos de controlo que receberam solução salina morreram 24 horas após o desafio da endotoxina. Consistente com as observações de Beutler et al. (ver referencia acima), os ratos que receberam endotoxina seguida por antiTNF α (antiTNF α administrado 15 a 20 minutos após a endotoxina) não estavam protegidos. Após 72 horas, todos os ratos tinham sucumbido aos efeitos letais da endotoxina. Os ratos tratados com 3-[[3-[[hidroxi[2-metoxi-3-(tetradeciloxi)fenoxil]-fosfinil]oxil]-fenil]-5-metil-tiazolio, hidroxido, sal interno não estavam protegidos da letalidade induzida por indotoxina. No entanto os ratos que tinham recebido ambos o 3-[[3-[[hidroxi[2-metoxi-3-(tetradeciloxi)fenoxil]-fosfinil]oxil]-fenil]-5-metil-tiazolio, hidroxido, sal interno e antiTNF α estavam completamente protegidos da letalidade induzida por indotoxina. Nenhuma mortalidade foi observada neste grupo 24 horas ou 72 horas após o tratamento da endotoxina. Eles apareceram saudáveis e durante 13 dias após o tratamento da endotoxina. A experiencia acabou neste momento.

Exemplo 2

Vários ratos Balb/c foram tratados intravenosamente ou com 3-[[3-[[hidroxi[2-metoxi-3-(tetradeciloxi)fenoxil]-fosfinil]oxil]-fenil]-5-metil-tiazolio, hidroxido, sal interno (20 mg/kg) ou com solução salina. Após duas horas, todos estes ratos foram tratados intravenosamente com endotoxina com uma dose de 50 mg/kg. Uma hora após o tratamento por endotoxina, os ratos foram divididos em varios grupos. Alguns ratos que tinham recebido solução salina seguida por endotoxina foram tratados intravenosamente com várias doses de antiTNF α (doses que vão de 2,5 a 25 mg/kg). Alguns ratos foram tratados com

3-[[3-[[hidroxi[2-metoxi-3-(tetradeciloxi)fenoxil]-fosfinil]oxil]-fenil]-5-metil-tiazolio, hidróxido, sal interno seguido por endotoxina foram também tratados intravenosamente com várias doses de antiTNF α (doses que vão de 2,5 a 25 mg/kg). Foram incluídos dois tipos de controle. Um controle consistiu em ratos que foram tratados com 3-[[3-[[hidroxi[2-metoxi-3-(tetradeciloxi)fenoxil]-fosfinil]oxil]-fenil]-5-metil-tiazolio, hidróxido, sal interno seguido por endotoxina e solução salina (solução salina administrada 1 hora após o tratamento por endotoxina). Outro controle consistiu de ratos tratados com solução salina seguida por endotoxina e solução salina (solução salina administrada 1 hora após o tratamento por endotoxina). Os ratos foram vigiados durante 48 horas. Os resultados destas experiências são apresentados na Tabela II.

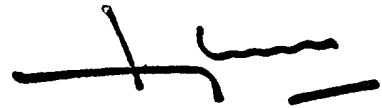
Os ratos de controle que tinham sido pre-tratados ou com 3-[[3-[[hidroxi[2-metoxi-3-(tetradeciloxi)fenoxil]-fosfinil]oxil]-fenil]-5-metil-tiazolio, hidróxido, sal interno seguido por endotoxina morreram dentro de 24 ou 48 horas. Todos os ratos tratados com solução salina seguida por endotoxina e várias doses de antiTNF α (antiTNF α administrada 1 hora após o tratamento por endotoxina) também morreram após 48 horas. Os únicos sobreviventes após 48 horas (cinco de cada dez ratos tratados sobreviveram) pertenciam ao grupo que tinha sido tratado com 3-[[3-[[hidroxi[2-metoxi-3-(tetradeciloxi)fenoxil]-fosfinil]oxil]-fenil]-5-metil-tiazolio, hidróxido, sal interno seguido por endotoxina e antiTNF α (25 mg/kg). Estas observações indicaram que os mamíferos podem ser pre-tratados de uma maneira profilática com um antagonista PAF seguido por antiTNF α para evitar qualquer toxicidade endotoxina potencial.

Tabela I

Efeito Combinado de 3-[[3-[[hidroxi[2-metoxi-3-(tetradeciloxi)-
fenoxi]-fosfinil]oxil]fenil]-5-metil-tiazolio, hidróxido, sal
interno (antagonista PAF)¹ e antiTNF α sobre Letalidade Induzida
por Endotoxina

Tratamento	24 horas	Vivos/tratados	
		48 horas	72 horas
TDOPT (antagonista PAF)			
20 mg/kg 20'após LPS	0/5	0/5	0/5
TDOPT (antagonista PAF)			
(20 mg/kg) + antiTNF			
(25 mg/kg) 20'após LPS	5/5	5/5	5/5 ²
AntiTNF (25 mg/kg)			
20'após LPS	2/5	2/5	0/5
PBS control			
20'após LPS	0/5	0/5	0/5

A droga e o anticorpo foram aplicadas por via i.v. com as doses indicadas 15-20'após 50 mg/kg i.v. endotoxina em ratos macho Balb/c.

 - 25 -

- 1 3-[[3-[[hidroxi[2-metoxi-3-(tetradeciloxi)fenoxi]-fosfinil]oxi]fenil]-5-metil-tiazolio, hidroxido, sal interno (antagonista PAF) será chamado

TDOPT (antagonista PAF)

- 2 Ainda 5/5 no dia 12.

Tabela II

Protocolo Profilaxis: Antagonista PAF 3-[[3-[[hidroxi[2-metoxi-3-(tetradeciloxi)-fenoxil-fosfinil]oxil]fenil]-5-metil-tiazolio, hidroxido, sal interno 20 mg/kg (iv) e anti-TNF α (iv)R1F

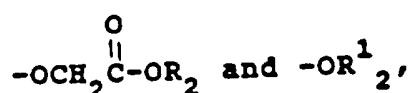
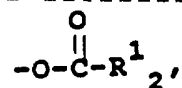
TDOPT	LPS	antiTNF α (iv)	
ou PBS (iv)	(iv)	TDOPT (iv)	periodo de
observação			
HORAS			

	<u>tratamento</u>			<u>vivo/tratado</u>		
<u>0 hrs.</u>	<u>2 hrs.</u>	<u>3 hrs.</u>	<u>24 hrs.</u>	<u>48 hrs.</u>	<u>72 hrs.</u>	
PBS	LPS	PBS	0/20			
TDOPT	LPS	PBS	1/20	0/10		
TDOPT	LPS	PBS	0/10			
PBS	LPS	antiTNF α (500)	0/10			
		(250)	2/10			
		(100)	0/10			
		(50)	0/10			
TDOPT	LPS	antiTNF α (500)	6/10	5/10	5/10	
		(250)	3/10	0/10		
		(100)	4/10	0/10		
		(50)	2/10	0/10		

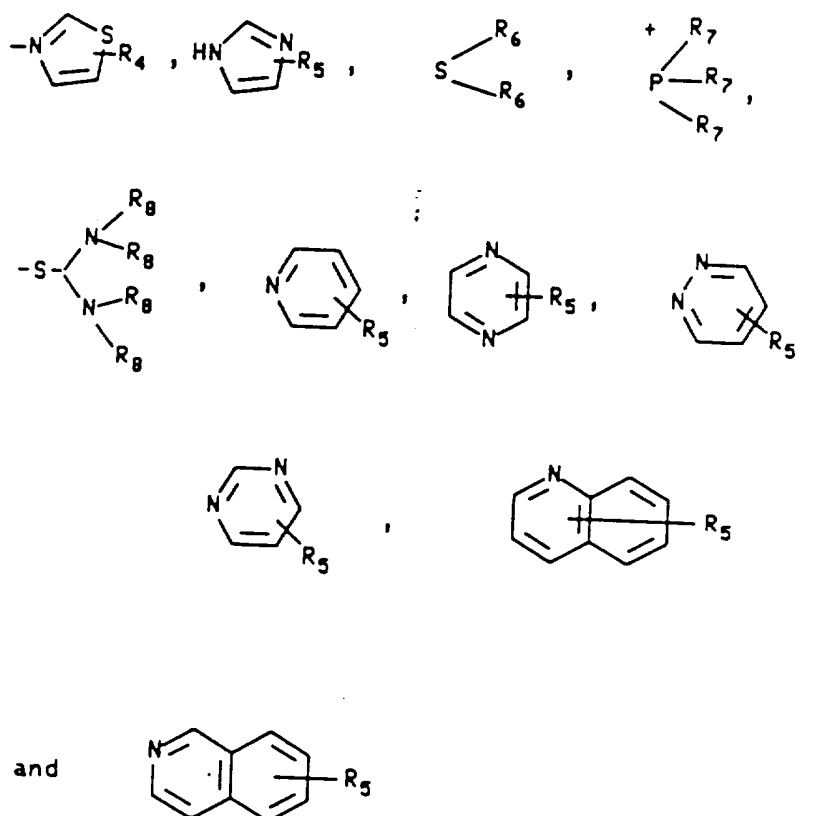
1 O (antagonista PAF) será chamado TDOPT (antagonista PAF) na tabela anterior

A preparação de compostos deste invento englobados nas fórmulas IA-C é descrita a seguir no Esquema A em que X, i, j,

R_3 , R_6 e A são como acima descritos; Q^1 é seleccionado entre o grupo



em que R^1_2 é C_1-C_6 alquilo ou C_1-C_6 alquenilo; as metades $-CH_2-J$ e $-CH_2-A^1$ são substituintes do anel aromático proveniente das posições meta e para, em que A^1 é um heterociclo contendo azoto, um sulfureto, tiureia, ou uma fosfina seleccionada entre o grupo formado por:



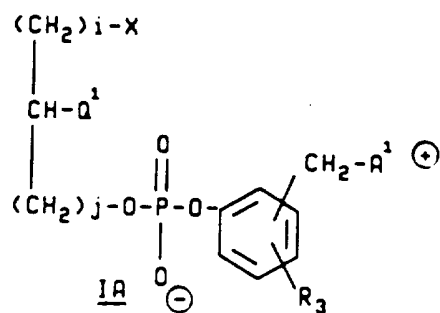
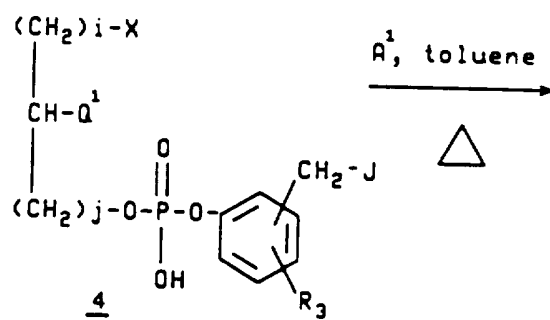
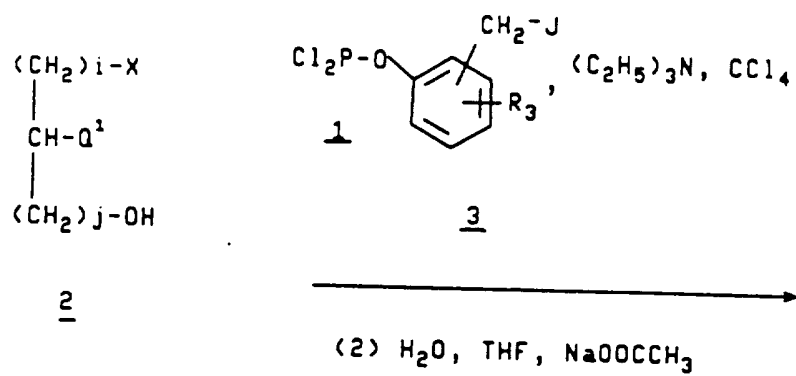
em que R_4 representa um ou mais substituintes do anel heterocíclico o qual pode ocupar qualquer posição do átomo não hetero e é

seleccionado entre o grupo formado por C_1-C_5 alquilo, C_1-C_5 alcoxi, hidrogénio, halogénio e $-CH_2CH_2OH$; R_5 representa um ou mais substituintes do anel heterocíclico o qual pode ocupar qualquer posição do átomo não hetero e é seleccionado entre o grupo formado por C_1-C_5 alquilo, C_1-C_5 alcoxi, hidrogénio, e halogénio; R_6 é C_1-C_5 alquilo; R_7 é C_1-C_5 alquilo, fenilo e fenilo substituído R_8 é hidrogénio ou C_1-C_6 alquilo e J é um grupo de libertação tal como um átomo de cloro, bromo ou iodo.

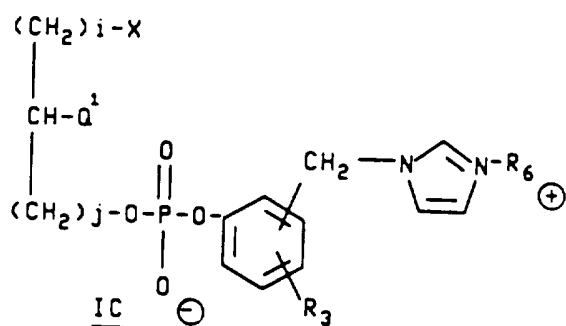
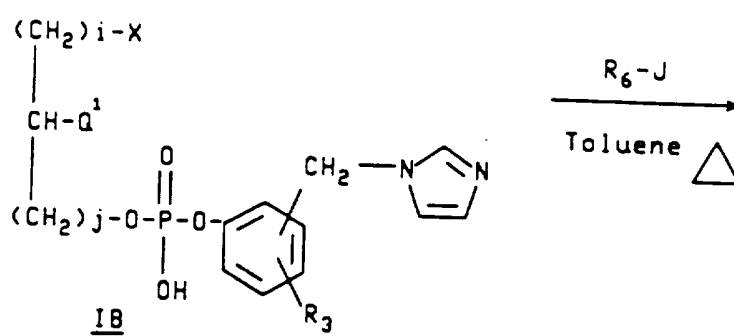
De acordo com a sequência de reacções apresentada na Diagrama ou Esquema A, o álcool 2 é tratado com um equivalente de reagente fosforoso 3 na presença de uma base tal como trietilamina num solvente inerte tal como tetracloreto de carbono para obtermos, após hidrólise do intermediário resultante num sistema solvente tamponado tal como tetrahydrofurano-água-acetato de sódio, o fosfato 4. A reacção de 4 com um grande excesso de um heterociclo contendo azoto, um sulfureto, tiureia, ou uma fosfina num solvente inerte tal como tolueno a $50^\circ - 150^\circ C$ origina os compostos deste invento representados pela fórmula IA. Estes compostos são obtidos como sais internos excepto quando A é uma metade imidazol.

Nos casos onde os compostos contem um anel imidazol (Formula IB), a metade imidazol pode ser adicionalmente alquilada com um excesso de halogeneto de alquilo por aquecimento num solvente inerte tal como tolueno para obtermos os sais internos IC.

Esquema A



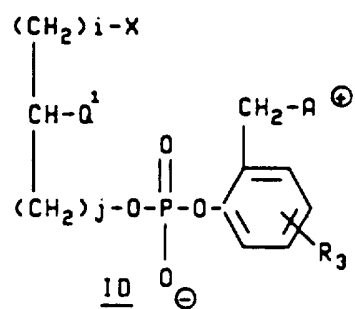
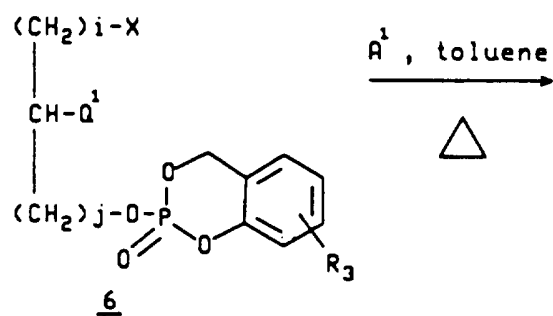
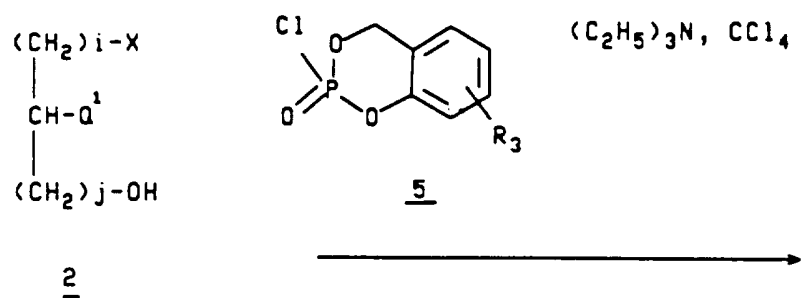
Esquema A (Cont.)



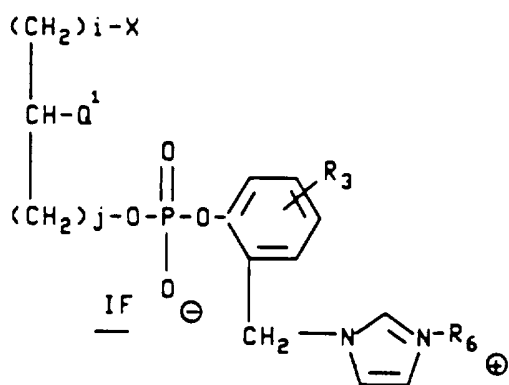
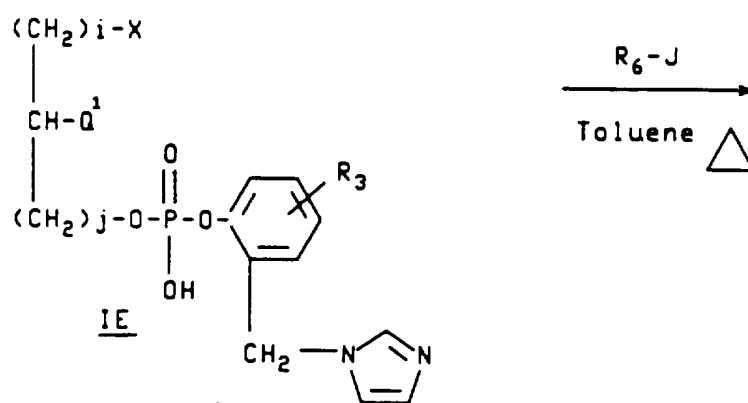
A preparação de compostos deste invento englobados nas fórmulas ID-IF é descrita a seguir no Esquema B em que X, i, j, R₃, R₆, A, A¹, Q¹ e J são como acima descritos.

De acordo com a sequência de reacções apresentada na Diagrama ou Esquema B, o álcool 2 é tratado com um equivalente de reagente fosforoso 5 na presença de uma base tal como trietilamina num solvente inerte tal como tetracloreto de carbono para obtermos o fosfato cíclico 6. A reacção de 6 com um grande excesso de um heterociclo contendo azoto, um sulfureto, tiureia, ou uma fosfina num solvente inerte tal como tolueno a 50° - 150°C origina os compostos deste invento representados pela fórmula ID. Estes compostos são obtidos como sais internos excepto quando A é uma metade imidazol. Nos casos onde os compostos contem um anel imidazol (Formula IE), a metade imidazol pode ser adicionalmente alquilada com um excesso de halogeneto de alquilo por aquecimento num solvente inerte tal como tolueno para obtermos os sais internos IF.

Esquema B



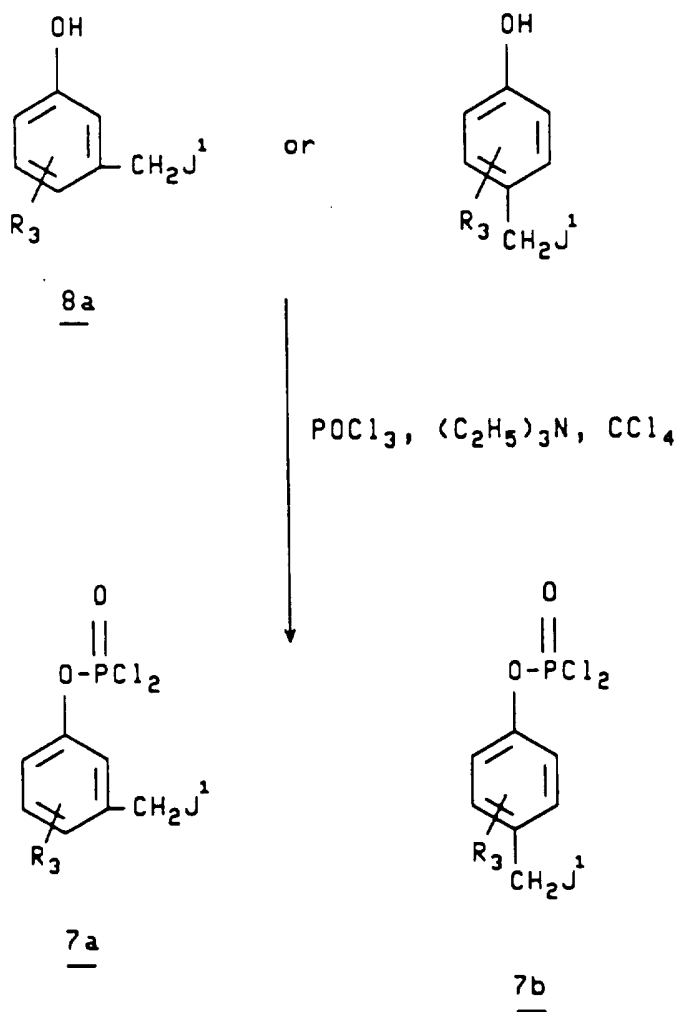
Esquema B (Cont.)



Os reagentes fosforosos representados pelas fórmulas 7a e 7b necessários para preparar alguns dos compostos deste invento são preparados como descrito a seguir no Esquema C e na aplicação co-pendente Série No. 679.788, arquivada em 10 de Dezembro, 1984 (Caso 29.706) em que R_3 é como acima definido e J^1 é cloro ou bromo.

De acordo com a reacção apresentada no Esquema C, os fenóis 8a ou 8b reagem com cloreto fosforosoxi e pelo menos um equivalente de uma base amina tal como trietilamina num solvente inerte tal como tetracloreto de carbono para obtermos os reagentes fosforosos 7a e 7b.

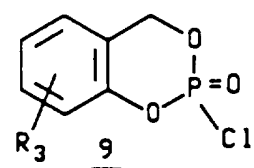
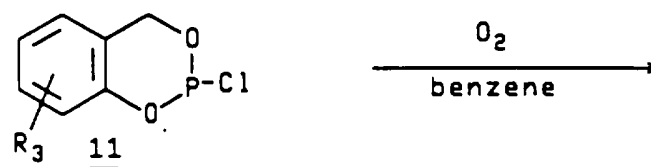
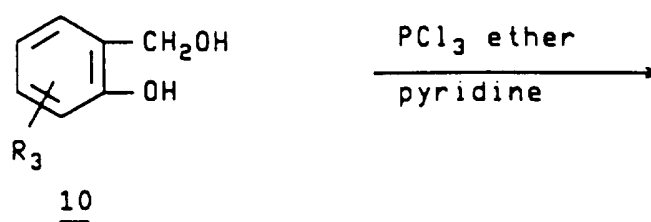
Esquema C



Os reagentes fosforosos representados pela fórmula 9 necessarios para preparar alguns dos compostos deste invento são preparados como descrito a seguir no Esquema D em que R_3 é como acima definido.

De acordo com a reacção apresentada no Esquema D, o hidroxi fenol 10 é tratado com um equivalente de tricloreto fosforoso num solvente inerte tal como eter na presença de pelo menos dois equivalentes de piridina para obtermos o composto 11. A oxidação de 11 com um caudal de oxigénio seco em benzeno fornece então o reagente fosforoso 9.

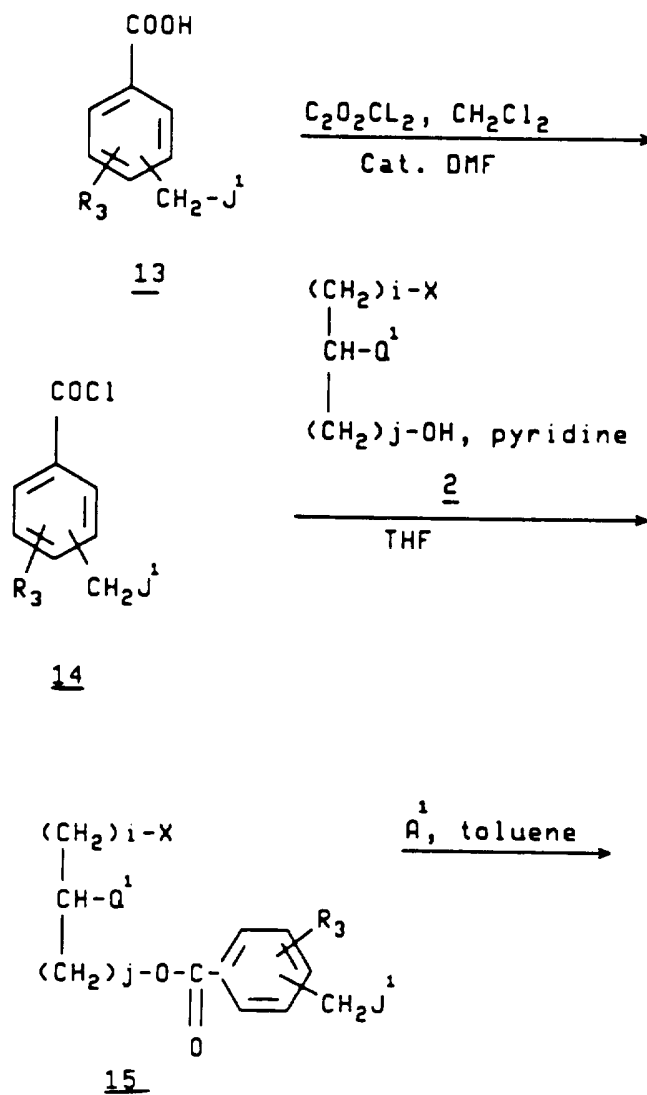
Esquema D



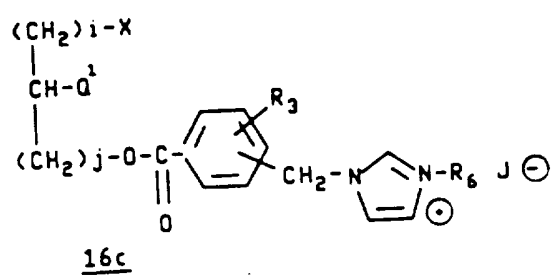
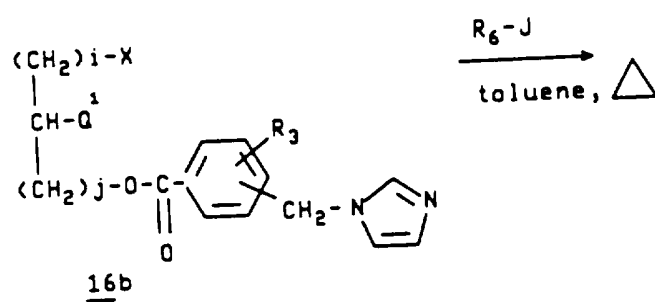
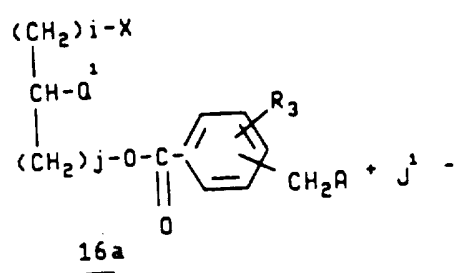
Os compostos deste invento representados pelas fórmulas 16a-c são preparados como descrito a seguir no esquema E, em que R_3 , J', J, X, Q', i, j, A' e A são como acima definidos.

De acordo com as reacções apresentadas no Esquema E o Ácido carboxílico 13 é convertido no cloreto ácido 14 por reacção com cloreto de oxalilo em diclorometano na presença de uma quantidade catalítica de dimetilformamida. O cloreto ácido 14 é a seguir tratado com um equivalente de álcool 2 num solvente inerte tal como tetrahidrofurano na presença de pelo menos um equivalente de uma base amina tal como piridina para obtermos o ester 15. A reacção de 15 com um grande excesso de um heterociclo contendo azoto, um sulfureto, tiureia, ou uma fosfina num solvente inerte tal como tolueno a 50u-150°C origina os compostos deste invento representados pela fórmula 16a. Estes compostos são obtidos como sais excepto quando A é uma metade imidazol. Nos casos onde o composto contem um anel imidazol (fórmula 16b), a metade imidazol pode ser a seguir alquilada com um excesso de halogeneto de alquilo por aquecimento num solvente inerte tal como tolueno para obtermos os sais 16c.

Esquema E



Esquema E (Cont.)

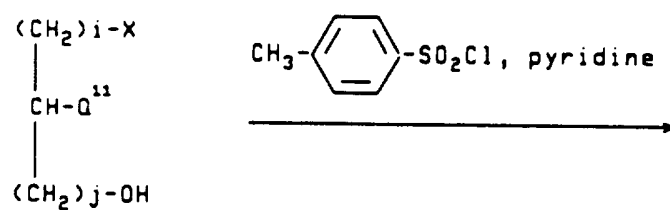


Os compostos deste invento representados pelas fórmulas 22a-c são preparados como descrito a seguir no esquema F em que R_2 , R_3 , J' , J , X , i , j , A' e A são como acima definidos e Q'' é OR_2''' , onde R_2''' é seleccionado entre o grupo formado por C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquenilo, ou tetrahidropiranilo.

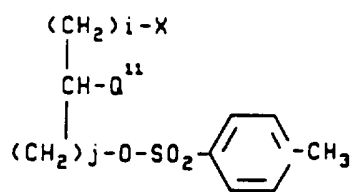
De acordo com as reacções apresentadas no esquema F, o álcool 17 é convertido no tosilato correspondente usando cloreto de p-toluensulfonilo em piridina. A adição de 18 a uma solução de dimetilformamida do sal de sódio de diol 19 origina o produto monoalquilado 20 o qual é separado do produto dialquilado e 19 que não reagiu por cromatografia sobre sílica gel. A reacção de 20 com cloreto de metano sulfonilo e trietilamina em tetrahydrofurano na presença de um excesso de cloreto de lítio ou brometo de lítio origina o halogeneto 21. A reacção de 21 com um grande excesso de heterociclo contendo azoto, um sulfureto, tiureia, ou uma fosfina num solvente inerte tal como tolueno a $50^\circ - 150^\circ C$ origina os compostos deste invento representados pela fórmula 22a. Estes compostos são obtidos na forma de sais excepto quando A é uma metade imidazol. Nos casos em que os compostos contem um anel imidazol (fórmula 22b), a metade imidazol pode ser adicionalmente alquilada com um excesso de halogeneto de alquilo por aquecimento num solvente inerte tal como tolueno para obtermos os sais 22a.

Nos casos onde Q'' é tetrahidropiranilo (fórmula 23), o grupo tetrahidropiranilo pode ser hidrolizado usando uma mistura de ácido clorídrico-tetrahidrofurano. Os alcoois resultantes 24 são uteis para preparar os esterres 25 deste invento por refluxo de 24 com um excesso de uma base amina tal como trietilamina num solvente inerte tal como clorofórmio.

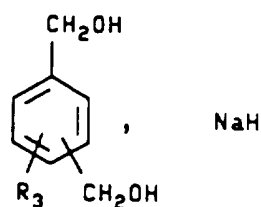
Esquema F



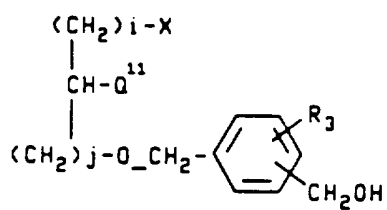
17



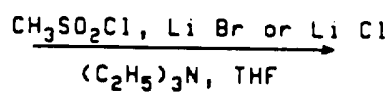
18



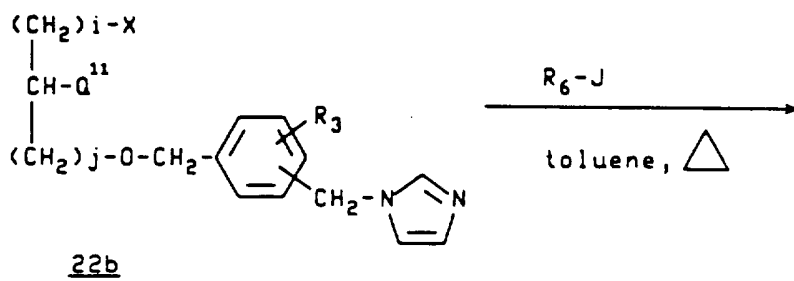
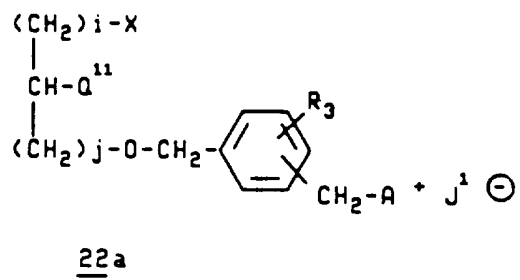
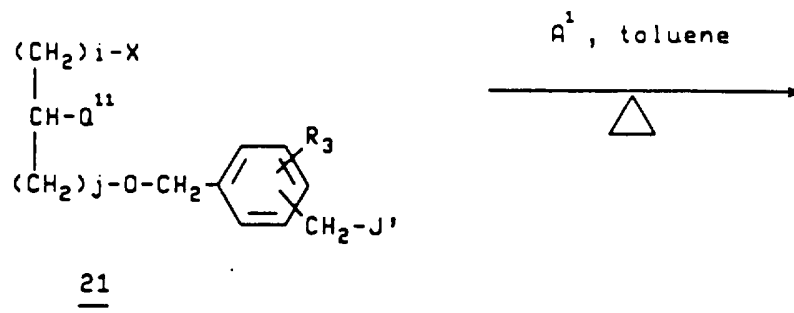
19



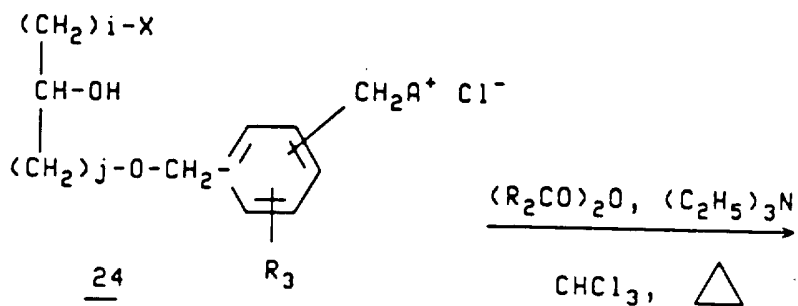
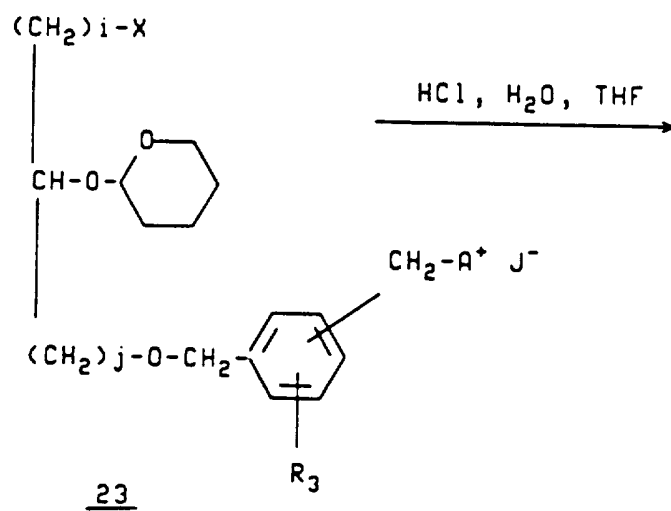
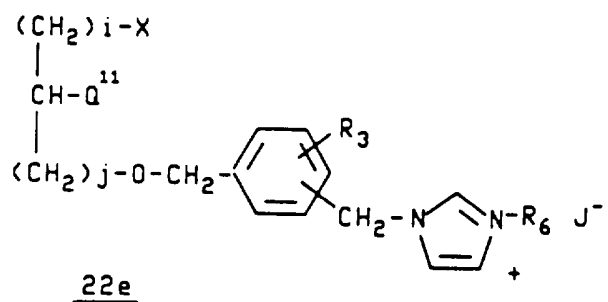
20



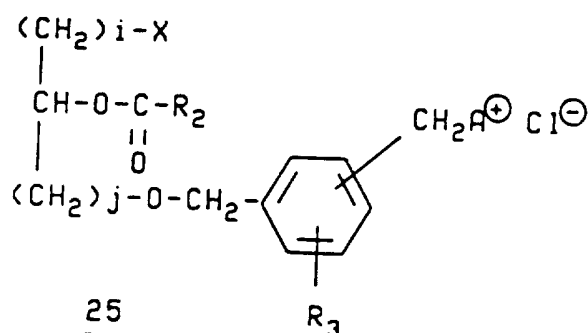
Esquema F (Cont.)



Esquema F (Cont.)



Esquema F (Cont.)

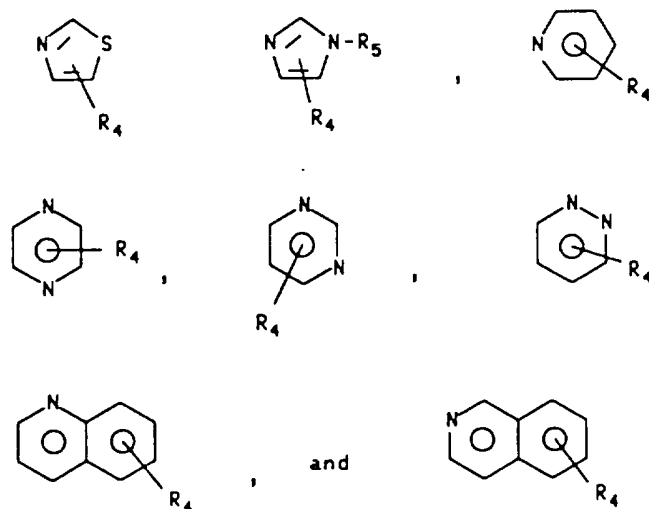


As preparações dos vários alcoois de fórmulas 2 e 17 os quais são necessários para preparar os compostos deste invento foram descritas nas Patentes U. S. 4.640.913, 4.697.031, 4.703.130 e 4.699.990, aplicações co-pendentes Série No. 679.788, arquivada em 10 de Dezembro, 1984 (Caso 29.706), e Série No. 679.790, arquivada em 10 de Dezembro, 1984 (Caso 29.617), e Terashita, Z., et al., Life Sci., 32, 1975 (1983). A patente e aplicações anteriores descrevem a preparação de alcoois de fórmulas 2 e 17 em ambas as formas racemicas e opticamente activas. Consequentemente, os compostos deste invento podem ser preparados ambos como racematos e como os enantiomeros individuais R e S.

Além dos métodos sinteticos acima discutidos, muitos dos métodos e processos descritos na mencionada Patente U. S. e aplicações co-pendentes são aplicaveis para a preparação dos compostos deste invento por um especialista da arte.

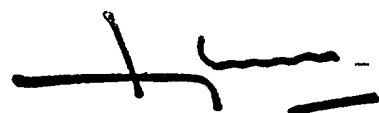
A preparação de compostos deste invento englobados nas Fórmulas IA-C é descrita a seguir no Esquema A, em que n, X, R₁ e R₅ são descritos acima. As metades -CH₂-J e -CH₂-Y' representam substituintes do anel aromático que são meta ou para no grupo

fosfato em que J é um grupo de libertação tal como os halogénios cloro ou bromo e Y' é um heterociclo contendo azoto o qual pode ser



em que R₄ e R₅ são como acima descritos.

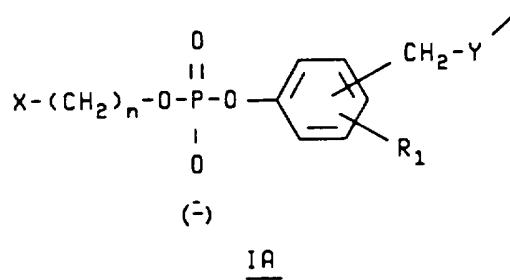
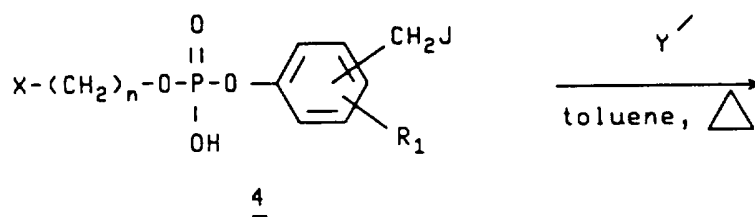
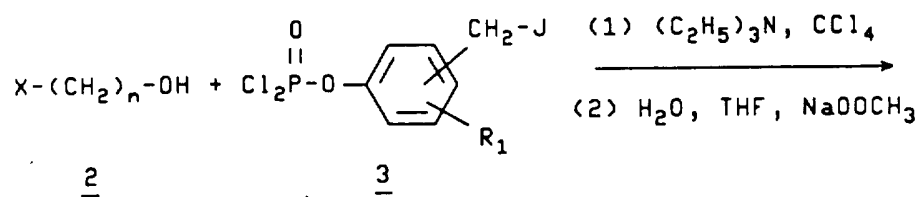
De acordo com a sequência de reacções apresentada na Diagrama ou Esquema A, o álcool 2 é tratado com um equivalente de reagente fosforoso 3 na presença de uma base tal como trietilamina num solvente inerte tal como tetracloreto de carbono para obtermos, após hidrólise do intermediário resultante num sistema solvente tamponado tal como tetrahidrofurano-água-acetato de sódio, o fosfato 4. A reacção de 4 com um grande excesso de um heterociclo contendo azoto, um sulfureto, tiureia, ou uma fosfina num solvente inerte tal como tolueno a 50° - 150°C origina os compostos deste invento representados pela fórmula IA. Estes

 - 47 -

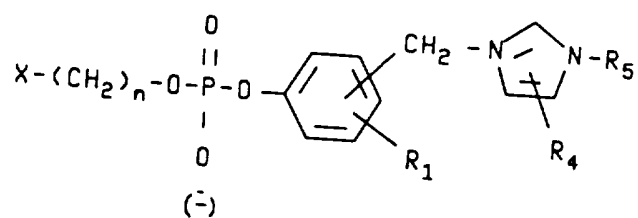
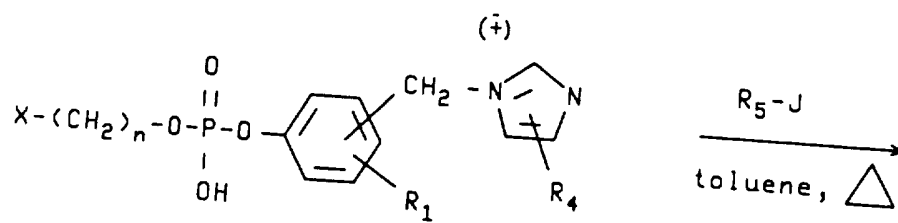
compostos são obtidos como sais internos excepto quando A é uma metade imidazol.

Nos casos onde os compostos contem um anel imidazol (Formula IB), a metade imidazol pode ser adicionalmente alquilada com um excesso de halogeneto de alquilo por aquecimento num solvente inerte tal como tolueno para obtermos os sais internos IC.

Esquema A



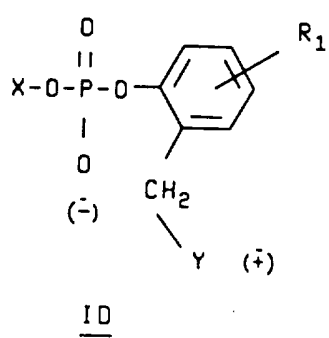
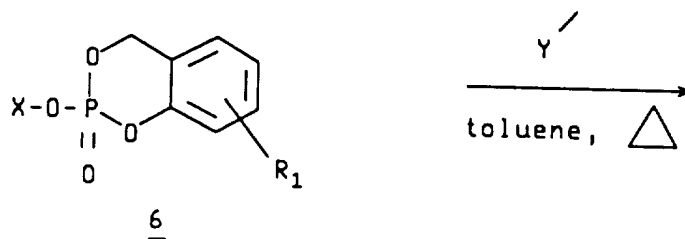
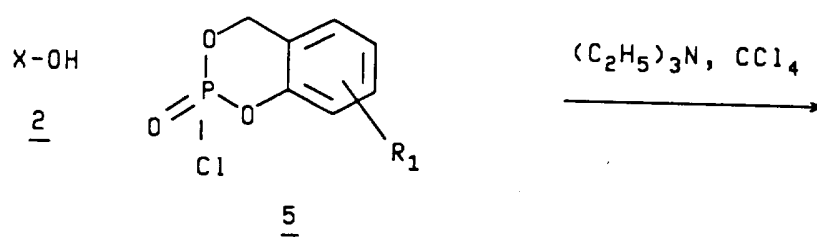
Esquema A (Cont.)



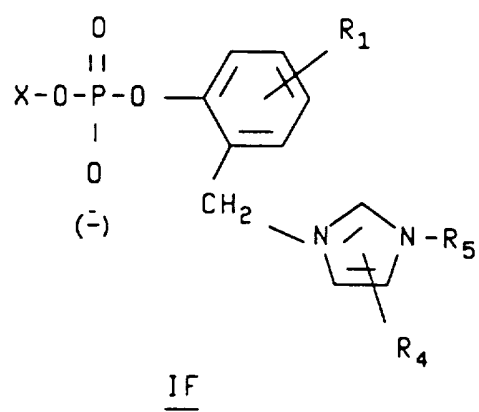
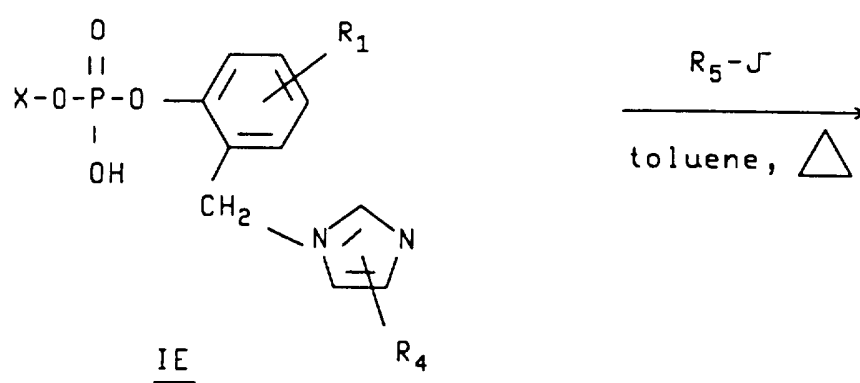
A preparação de compostos deste invento englobados nas Fórmulas ID-IF é descrita a seguir no Esquema B em que R_4 , Y' , X , R_1 e R_5 , e J são como definidos acima.

De acordo com a sequência de reacções apresentada na Diagrama ou Esquema B, o álcool 2 é tratado com um equivalente de reagente fosforoso 5 na presença de uma base tal como trietilamina num solvente inerte tal como tetracloreto de carbono para obtermos o fosfato cíclico 6. A reacção de 6 com um grande excesso de um heterociclo contendo azoto, um sulfureto, tiureia, ou uma fosfina num solvente inerte tal como tolueno a $50^\circ - 150^\circ\text{C}$ origina os compostos deste invento representados pela fórmula ID. Estes compostos são obtidos como sais internos excepto quando Y' é uma metade imidazol. Nos casos onde os compostos contem um anel imidazol (Formula IE), a metade imidazol pode ser adicionalmente alquilada com um excesso de halogeneto de alquilo por aquecimento num solvente inerte tal como tolueno para obtermos os sais internos IF.

Esquema B



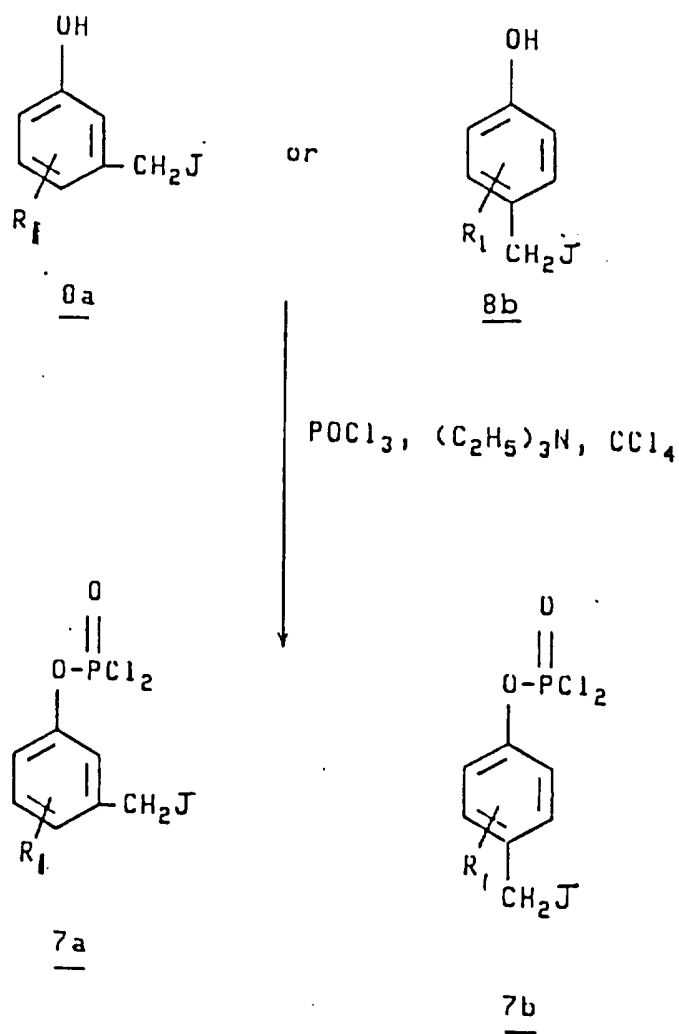
Esquema B(Cont.)



Os reagentes fosforosos representados pelas fórmulas 7a e 7b necessários para preparar alguns dos compostos deste invento são preparados como descrito a seguir no Esquema C e na aplicação co-pendente Série No. 679.788, arquivada em 10 de Dezembro de 1984 e na Série No. 177.299 em que R_1 é como definido acima e J é cloro ou bromo.

De acordo com a reacção apresentada no Esquema C, os fenóis 8a e 8b reagem com oxiclureto fosforoso e pelo menos um equivalente de uma base amina tal como trietilamina num solvente inerte tal como tetracloreto de carbono para obtermos os reagentes fosforosos 7a e 7b.

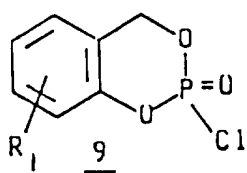
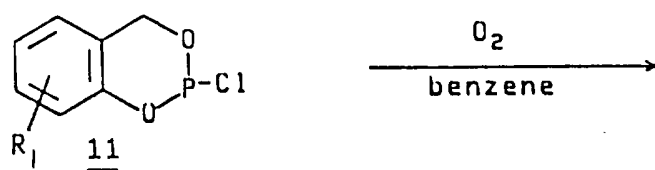
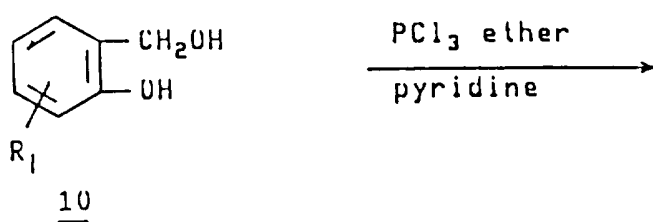
Esquema C



Os reagentes fosforosos representados pela fórmula 9 necessários para preparar alguns dos compostos deste invento são preparados como descrito a seguir no Esquema D em que R_1 é como definido acima.

De acordo com as reacções apresentadas no Esquema D, o hidroxifenol 10 é tratado com um equivalente de tricloreto fosforoso num solvente inerte tal como eter na presença de pelo menos dois equivalentes de piridina para obtermos o composto 11. A oxidação de 11 com um caudal de oxigénio seco em benzeno fornece então o reagente fosforoso 9.

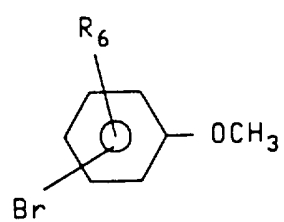
Esquema D



Os fenóis e hidroxí naftalenos substituídos de Fórmula 12 necessários para preparar os compostos deste invento podem ser preparados como descrito nas patentes U. S. seguintes: 4.697.031; 4.699.990 e 4.640.913 e como descrito a seguir no Esquema E, em que R_6 representa um ou mais substituintes os quais podem ocupar qualquer posição e são seleccionados a partir do grupo formado por hidrogénio, $-R_2$, trifluorometilo, e fluor em que R_2 é como descrito acima, e R_7 é C_1-C_{25} alquilo ou C_1-C_{25} alquenilo. J' é cloro, bromo ou iodo.

De acordo com a sequência de reacções apresentadas no Esquema E, um substituinte bromo anisol 10 reagiu com magnésio em tetrahidrofurano para formar o reagente de Grignard o qual por sua vez reagiu com um halogeneto de alquilo na presença de Li_2CuCl_4 . O éter metílico resultante 11 é clivado no fenol desejado usando tribrometo de boro num solvente inerte tal como cloreto de metileno. Uma sequência de reacção idêntica pode ser aplicada para fornecer hidroxí naftalenos substituídos necessários para preparar alguns dos compostos deste invento.

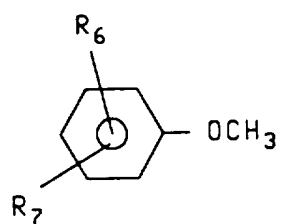
Esquema E



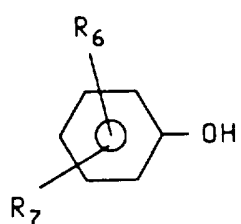
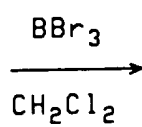
10

(1) Mg/THF

(2) R_7-J, Li_2CuCl_4



11



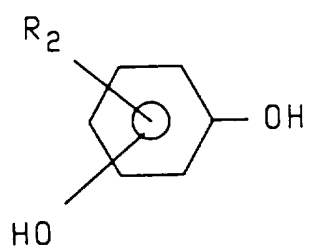
12

Os fenóis e hidroxí naftalenos substituídos de Fórmula 14 necessários para preparar os compostos deste invento podem ser preparados como descrito nas patentes U. S. seguintes: 4.697.031; 4.699.990 e 4.640.913, na aplicação da patente seguinte Série No. 679.792, e como descrito a seguir no Esquema F em que R_2 e J' são como acima definidos, e R_7 é C_1-C_{25} alquilo ou C_1-C_{25} alqueno. De acordo com a sequência de reações apresentadas no Esquema F, o tratamento do composto dihidroxí 13 com hidreto de sódio num solvente inerte tal como dimetilformamida na presença de halogeneto de alquilo produz o produto monoalquilado 14 o qual pode ser prontamente separado do 13 que não reagiu e o produto dialquilado por uma combinação de destilação e cromatografia. Nos casos em que se formam dois produtos isoméricos monoalquilados, eles podem ser separados usando processos cromatográficos. Uma sequência de reação idêntica pode ser aplicada para a síntese de hidroxí naftalenos necessários para preparar os compostos deste invento.

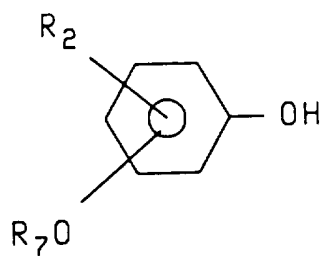
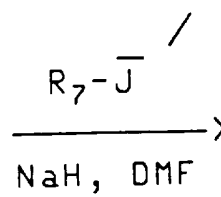
Alguns dos fenóis e hidroxí naftalenos que podem ser usados para preparar os compostos deste invento são listados a seguir na Tabela I.

~~_____~~ - 60 -

Esquema F



13



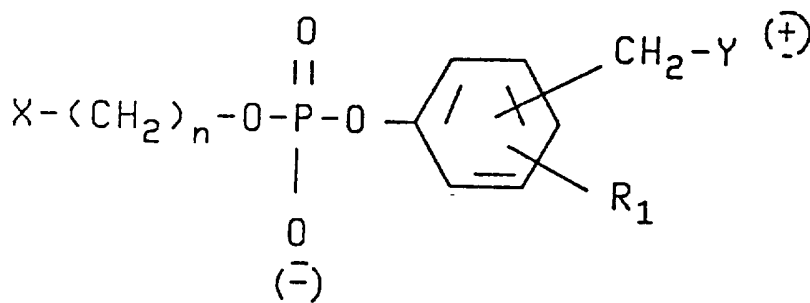
14

José Renato da Silva

REIVINDICAÇÕES:

1ª. - Produto contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um antagonista do Factor Activador de Plaquetas e um ou mais anticorpos monoclonais ou policlonais dirigidos para o Factor de Necrose Tumoral α , Interleuquina-1 β , Interferão Gama, ou lipopolissacarídeo das paredes das células bacterianas, sob a forma de uma preparação combinada, caracterizado por ser utilizado, de um modo simultâneo, separado ou sequencial, no tratamento de choque endotóxico num mamífero.

2ª. - Produto de acordo com a Reivindicação 1, para o tratamento de choque endotóxico num mamífero, caracterizado por o anticorpo monoclonal ou policlonal dirigido para o Factor de Necrose Tumoral α estar em combinação com um antagonista do Factor Activador de Plaquetas de fórmula



em que:

X é um anel fenilo ou naftilo opcionalmente substituído em qualquer posição com um ou mais substituintes de entre:

i) -R₂ em que R₂ é C₁-C₂₅ alquilo, C₁-C₂₅ alquenilo,

Jacó Penes, da Silva

C_1-C_{25} alcoxi, C_1-C_{25} alquêníloxi, C_1-C_{25} tioalquílo, fenílo, fenoxi, fenílo substituído ou fenoxi substituído em que os substituintes são C_1-C_{20} alquílo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio ou trifluorometílo;

ii) hidrogénio, halogénio, trifluorometílo, ciano ou nítro;

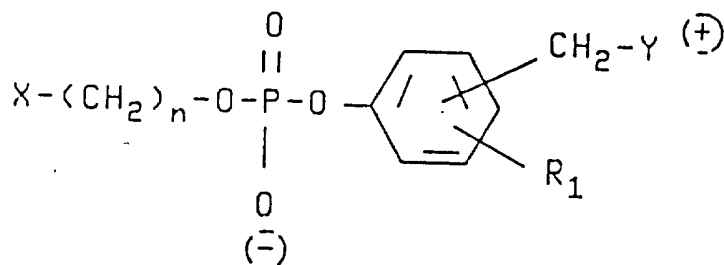
iii) $-CO_2R_3$, $-CONHR_3$, $-CHO$, ONR_3 , ou $-NHCOR_3$ em que R_3 é C_1-C_{25} alquílo, C_1-C_{25} alquênílo, fenílo ou fenílo substituído em que os substituintes são C_1-C_{20} alquílo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio ou trifluorometílo;

R_1 é um ou mais substituintes do anel aromático, que pode estar em qualquer posição e é hidrogénio, C_1-C_5 alquílo, C_1-C_5 alcoxi, ou halogénio;

$-CH_2-Y$ é um substituinte único do anel aromático, o qual pode ocupar qualquer posição, em que Y é um heterocíclo aromático mono ou bicíclico com 5-7 membros de anel contendo pelo menos um átomo de azoto o qual está ligado ao grupo metileno e opcionalmente um ou mais outros átomos de azoto ou enxofre.

3ª. - Produto de acordo com a Reivindicação 1, para o tratamento de choque endotóxico num mamífero, caracterizado por o anticorpo monoclonal ou policlonal dirigido para a Interleuquina-1 β estar em combinação com um antagonista do Factor Activador de Plaquetas de fórmula

João Renato de Almeida



em que:

X é um anel fenilo ou naftilo opcionalmente substituído em qualquer posição com um ou mais substituintes de entre:

i) $-\text{R}_2$ em que R_2 é C_1-C_{25} alquilo, C_1-C_{25} alquenilo, C_1-C_{25} alcoxi, C_1-C_{25} alqueniloxi, C_1-C_{25} tioalquilo, fenilo, fenoxi, fenilo substituído ou fenoxi substituído em que os substituintes são C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio ou trifluorometilo;

ii) hidrogénio, halogénio, trifluorometilo, ciano ou nitro;

iii) $-\text{CO}_2\text{R}_3$, $-\text{CONHR}_3$, $-\text{CHO}$, OCONR_3 , ou $-\text{NHCOR}_3$ em que R_3 é C_1-C_{25} alquilo, C_1-C_{25} alquenilo, fenilo ou fenilo substituído em que os substituintes são C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio ou trifluorometilo;

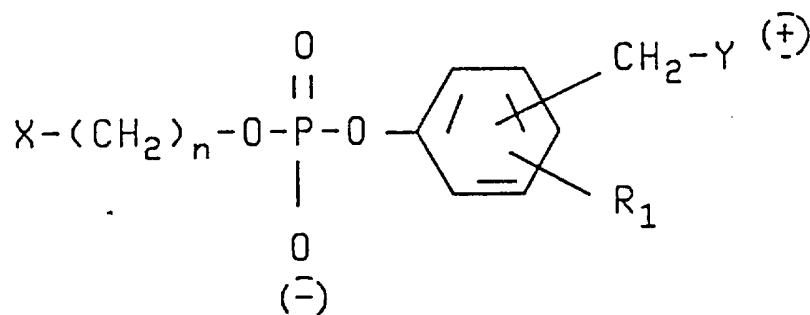
R_1 é um ou mais substituintes do anel aromático, que pode estar em qualquer posição e é hidrogénio, C_1-C_5 alquilo, C_1-C_5 alcoxi, ou halogénio;

$-\text{CH}_2-\text{Y}$ é um substituinte único do anel aromático o qual pode ocupar qualquer posição em que Y é um heterociclo aromático mono

José Benedito da Silva

ou bicíclico com 5-7 membros de anel contendo pelo menos um átomo de azoto o qual está ligado ao grupo metileno e opcionalmente um ou mais outros átomos de azoto ou enxofre.

4ª. - Produto de acordo com a Reivindicação 1, para o tratamento de choque endotóxico num mamífero, caracterizado por o anticorpo monoclonal ou policlonal dirigido para o Interferão Gama estar em combinação com um antagonista do Factor Activador de Plaquetas de fórmula



em que:

X é um anel fenilo ou naftilo opcionalmente substituído em qualquer posição com um ou mais substituintes de entre:

i) $-\text{R}_2$ em que R_2 é C_1-C_{25} alquilo, C_1-C_{25} alquenilo, C_1-C_{25} alcoxi, C_1-C_{25} alquenilo, C_1-C_{25} tioalquilo, fenilo, fenoxi, fenilo substituído ou fenoxi substituído em que os substituintes são C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio ou trifluorometilo;

ii) hidrogénio, halogénio, trifluorometilo, ciano ou nitro;

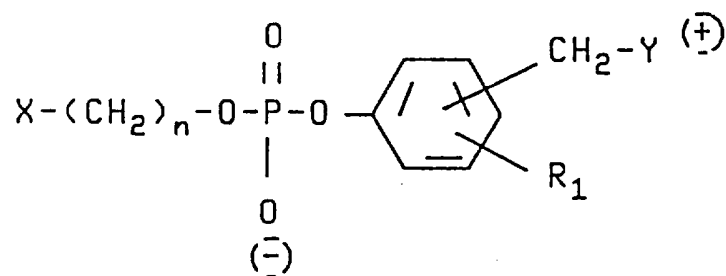
José Renato da Silva

iii) $-\text{CO}_2\text{R}_3$, $-\text{CONHR}_3$, $-\text{CHO}$, OCONR_3 , ou $-\text{NHCOR}_3$ em que R_3 é C_1-C_{25} alquilo, C_1-C_{25} alquenilo, fenilo ou fenilo substituído em que os substituintes são C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio ou trifluorometilo;

R_1 é um ou mais substituintes do anel aromático, que pode estar em qualquer posição e é hidrogénio, C_1-C_5 alquilo, C_1-C_5 alcoxi, ou halogénio;

$-\text{CH}_2-\text{Y}$ é um substituinte único do anel aromático o qual pode ocupar qualquer posição em que Y é um heterociclo aromático mono ou biciclico com 5-7 membros de anel contendo pelo menos um átomo de azoto o qual está ligado ao grupo metileno e opcionalmente um ou mais outros átomos de azoto ou enxofre.

5ª. - Produto de acordo com a Reivindicação 1, para o tratamento de choque endotóxico num mamífero, caracterizado por o anticorpo monoclonal ou policlonal dirigido para o polissacarídeo das paredes das células bacterianas estar em combinação com um antagonista do Factor Activador de Plaquetas de fórmula



em que:

X é um anel fenilo ou naftilo opcionalmente substituído em qualquer posição com um ou mais substituintes de entre:

José Benedito da Silva

i) $-R_2$ em que R_2 é C_1-C_{25} alquilo, C_1-C_{25} alquenilo, C_1-C_{25} alcoxi, C_1-C_{25} alqueniloxi, C_1-C_{25} tioalquilo, fenilo, fenoxi, fenilo substituído ou fenoxi substituído em que os substituintes são C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio ou trifluorometilo;

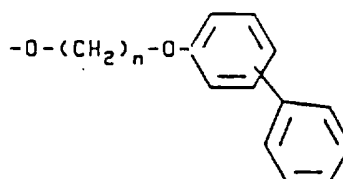
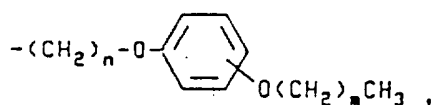
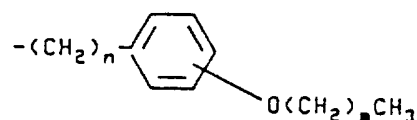
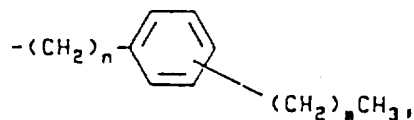
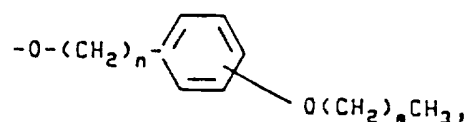
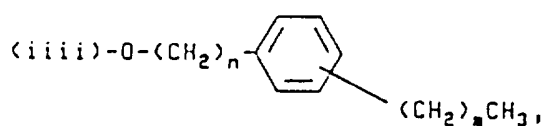
ii) hidrogénio, halogénio, trifluorometilo, ciano ou nitro;

iii) $-CO_2R_3$, $-CONHR_3$, $-CHO$, ONR_3 , ou $-NHCOR_3$ em que R_3 é C_1-C_{25} alquilo, C_1-C_{25} alquenilo, fenilo ou fenilo substituído em que os substituintes são C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio ou trifluorometilo;

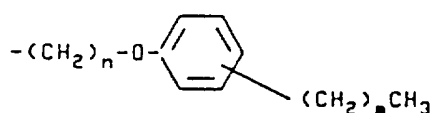
R_1 é um ou mais substituintes do anel aromático, que pode estar em qualquer posição e é hidrogénio, C_1-C_5 alquilo, C_1-C_5 alcoxi, ou halogénio;

$-CH_2-Y$ é um substituinte único do anel aromático o qual pode ocupar qualquer posição em que Y é um heterocíclico aromático mono ou bicíclico com 5-7 membros de anel contendo pelo menos um átomo de azoto o qual está ligado ao grupo metileno e opcionalmente um ou mais outros átomos de azoto ou enxofre.

6ª. - Produto de acordo com a Reivindicação 1, para o tratamento de choque endotóxico num mamífero, caracterizado por o anticorpo monoclonal ou policlonal dirigido para o Factor de Necrose Tumoral α estar em combinação com um antagonista do Factor Activador de Plaquetas de fórmula



ou



n é um inteiro de 1 a 25 e m é um inteiro de 0 a 24 e a soma de n e m é menor que ou igual a 25;

v) fenilo;

vi) fenilo mono- ou poli-substituído, substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio, trifluorometilo, fenilo, fenilo substituído ou benziloxi;

vii) fenoxi;

viii) fenoxi mono- ou poli-substituído, substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio, trifluorometilo, fenilo, fenilo substituído ou benziloxi;

ix) naftaloxi;

x) naftaloxi mono- ou poli-substituído, substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogênio;

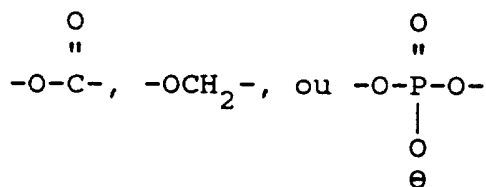
xi) $-O-(CH_2)_r-O-((CH_2)_pO)_t-(CH_2)_a-W$ em que W é metilo ou fenilo opcionalmente substituído com C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 alcoxi ou fenilo, r, p, t e a são números inteiros tais que a expressão $r+(p+1)t+a$ é também um número inteiro e tem um valor de 3 a 20; r é um inteiro maior que ou igual a 2; p é maior que ou igual a 2; t é maior que ou igual a zero; e a é maior que ou igual a zero;

(B) i é um inteiro de 1 a 3 e j é um inteiro de 1 a 6;

(C) Q é $-OR_2$, $\begin{array}{c} O \\ || \\ -OCH_2COR_2 \end{array}$ ou $\begin{array}{c} O \\ || \\ -O-C-R_2 \end{array}$

em que R_2 é hidrogênio, C_1-C_6 alquilo ou C_1-C_6 alquenilo;

(D) Y é um radical divalente



(E) R_3 é um ou mais substituintes C_1-C_5 alquilo, C_1-C_5 alcoxi ou halogênio do anel aromático;

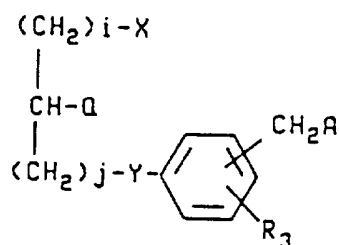
(F) $-CH_2A$ pode estar na posição orto, meta ou para em que A é

um heterociclo aromático, mono ou biciclico, com 5-7 membros de anel, contendo pelo menos um átomo de azoto o qual

João Renato da Cruz

está ligado ao grupo metileno e opcionalmente um ou mais átomos de azoto ou enxofre.

7a. - Produto de acordo com a Reivindicação 1, para o tratamento de choque endotóxico num mamífero, caracterizado por o anticorpo monoclonal ou policlonal dirigido para o Interleuquina-1 β em combinação com um antagonista do Factor Activador de Plaquetas de fórmula

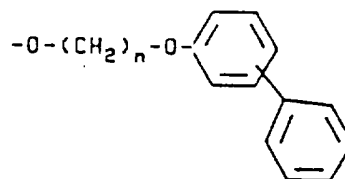
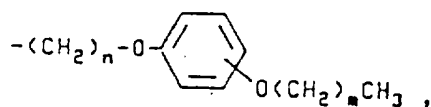
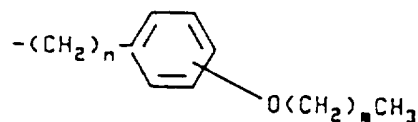
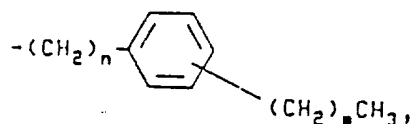
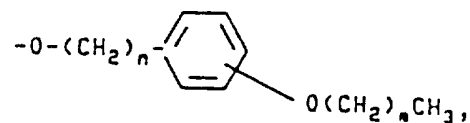
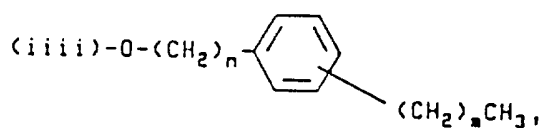


Fórmula II

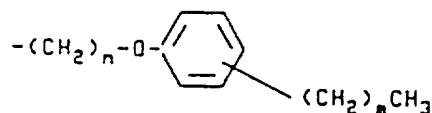
em que:

(A) X é

- i) C₁-C₂₄ alquilo;
- ii) C₁-C₂₄ alcoxi;
- iii) C₁-C₂₄ carboamiloxi;



ou



n é um inteiro de 1 a 25 e m é um inteiro de 0 a 24 e a soma de n e m é menor que ou igual a 25;

v) fenilo;

vi) fenilo mono- ou poli-substituído, substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio, trifluorometilo, fenilo, fenilo substituído ou benziloxi;

vii) fenoxi;

viii) fenoxi mono- ou poli-substituído, substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio, trifluorometilo, fenilo, fenilo substituído ou benziloxi;

ix) naftaloxi;

João Penha, da Silva

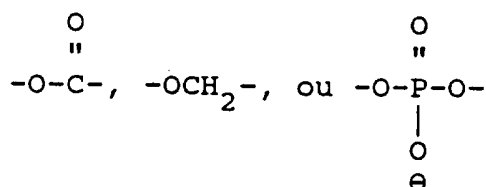
x) naftaloxi mono- ou poli-substituído, substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogênio;

xi) $-O-(CH_2)_r-O-((CH_2)_pO)_t-(CH_2)_a-W$ em que W é metilo ou fenilo opcionalmente substituído com C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 alcoxi ou fenilo, r, p, t e a são números inteiros tais que a expressão $r+(p+1)t+a$ é também um número inteiro e tem um valor de 3 a 20; r é um inteiro maior que ou igual a 2; p é maior que ou igual a 2; t é maior que ou igual a zero; e a é maior que ou igual a zero;

(B) i é um inteiro de 1 a 3 e j é um inteiro de 1 a 6;

(C) Q é $-OR_2$, $-OCH_2COR_2$ ou $-O-C(=O)-R_2$
em que R_2 é hidrogênio, C_1-C_6 alquilo ou C_1-C_6 alquênido;

(D) Y é um radical divalente



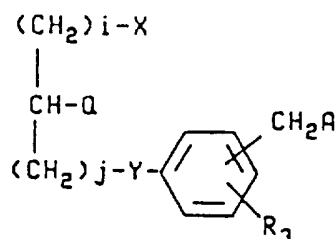
(E) R_3 é um ou mais substituintes C_1-C_5 alquilo, C_1-C_5 alcoxi ou halogênio do anel aromático;

(F) $-CH_2A$ pode estar na posição orto, meta ou para em que A é

um heterociclo aromático, mono ou biciclico, com 5-7 membros de anel, contendo pelo menos um átomo de azoto o qual está ligado ao grupo metileno e opcionalmente um ou mais átomos de azoto ou enxofre.

João Benedito

8ª. - Produto de acordo com a Reivindicação 1, para o tratamento de choque endotóxico num mamífero. caracterizado por o anticorpo monoclonal ou policlonal dirigido para o Interferão Gama estar em combinação com um antagonista do Factor Activador de Plaquetas de fórmula

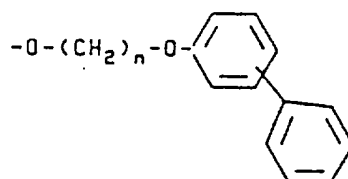
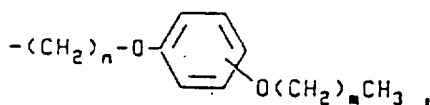
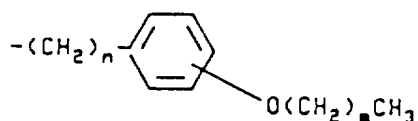
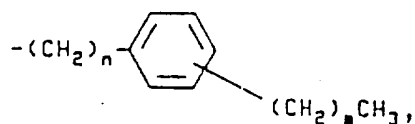
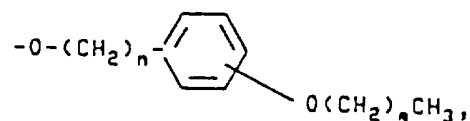
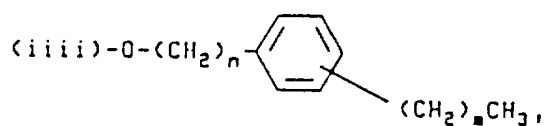


Fórmula II

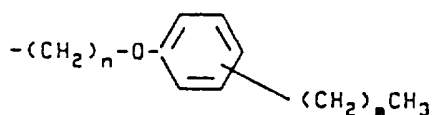
em que:

(A) X é

- i) C₁-C₂₄ alquilo;
- ii) C₁-C₂₄ alcoxi;
- iii) C₁-C₂₄ carboamiloxi;



ou



n é um inteiro de 1 a 25 e m é um inteiro de 0 a 24 e a soma de n e m é menor que ou igual a 25;

v) fenilo;

vi) fenilo mono- ou poli-substituído, substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogênio, trifluorometilo, fenilo, fenilo substituído ou benziloxi;

vii) fenoxi;

viii) fenoxi mono- ou poli-substituído, substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogênio, trifluorometilo, fenilo, fenilo substituído ou benziloxi;

ix) naftaloxi;

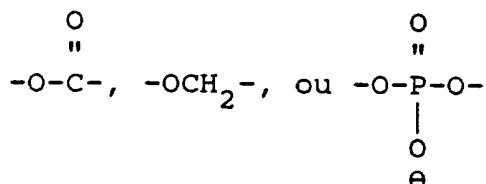
x) naftaloxi mono- ou poli-substituído, substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio;

xi) $-O-(CH_2)_r-O-((CH_2)_pO)_t-(CH_2)_a-W$ em que W é metilo ou fenilo opcionalmente substituído com C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 alcoxi ou fenilo, r, p, t e a são números inteiros tais que a expressão $r+(p+1)t+a$ é também um número inteiro e tem um valor de 3 a 20; r é um inteiro maior que ou igual a 2; p é maior que ou igual a 2; t é maior que ou igual a zero; e a é maior que ou igual a zero;

(B) i é um inteiro de 1 a 3 e j é um inteiro de 1 a 6;

(C) Q é $-OR_2$, $-OCH_2COR_2$ ou $-O-C-R_2$
 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -O-C- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} O \\ || \\ -O-C- \end{array}$
em que R_2 é hidrogénio, C_1-C_6 alquilo ou C_1-C_6 alquênio;

(D) Y é um radical divalente

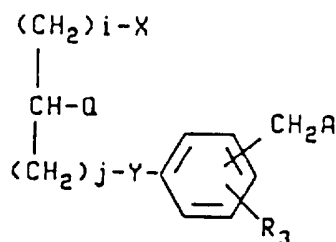


(E) R_3 é um ou mais substituintes C_1-C_5 alquilo, C_1-C_5 alcoxi ou halogénio do anel aromático;

(F) $-CH_2A$ pode estar na posição orto, meta ou para em que A é

um heterociclo aromático, mono ou biciclico, com 5-7 membros de anel, contendo pelo menos um átomo de azoto o qual está ligado ao grupo metileno e opcionalmente um ou mais átomos de azoto ou enxofre.

9ª. - Produto de acordo com a Reivindicação 1, para o tratamento de choque endotóxico num mamífero, caracterizado por o anticorpo monoclonal ou policlonal dirigido para os lipossacarídeos das paredes das células bacterianas estar em combinação com um antagonista do Factor Activador de Plaquetas de fórmula

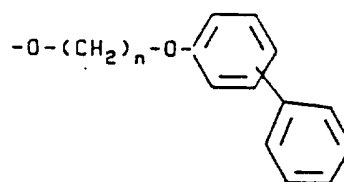
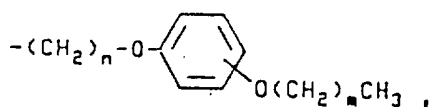
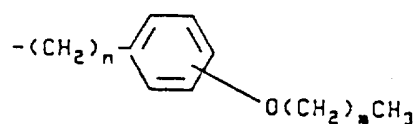
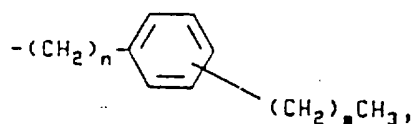
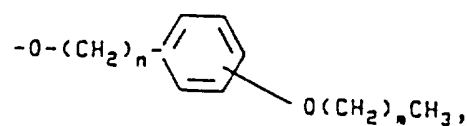
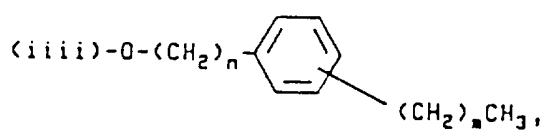


Fórmula II

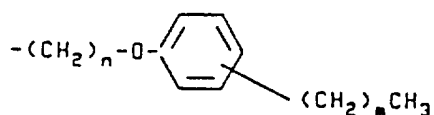
em que:

(A) X é

- i) $\text{C}_1 - \text{C}_{24}$ alquilo;
- ii) $\text{C}_1 - \text{C}_{24}$ alcoxi;
- iii) $\text{C}_1 - \text{C}_{24}$ carboamiloxi;



ou



n é um inteiro de 1 a 25 e m é um inteiro de 0 a 24 e a soma de n e m é menor que ou igual a 25;

v) fenilo;

vi) fenilo mono- ou poli-substituído, substituído com $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alcoxi, halogênio, trifluorometilo, fenilo, fenilo substituído ou benziloxi;

vii) fenoxi;

viii) fenoxi mono- ou poli-substituído, substituído com $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alcoxi, halogênio, trifluorometilo, fenilo, fenilo substituído ou benziloxi;

ix) naftaloxi;

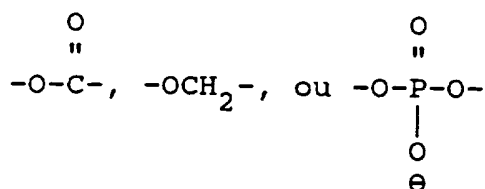
x) naftaloxi mono- ou poli-substituído, substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogênio;

xi) $-O-(CH_2)_r-O-((CH_2)_pO)_t-(CH_2)_a-W$ em que W é metilo ou fenilo opcionalmente substituído com C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 alcoxi ou fenilo, r, p, t e a são números inteiros tais que a expressão $r+(p+1)t+a$ é também um número inteiro e tem um valor de 3 a 20; r é um inteiro maior que ou igual a 2; p é maior que ou igual a 2; t é maior que ou igual a zero; e a é maior que ou igual a zero;

(B) i é um inteiro de 1 a 3 e j é um inteiro de 1 a 6;

(C) Q é $-OR_2$, $-OCH_2COR_2$ ou $-O-C(=O)-R_2$ em que R_2 é hidrogênio, C_1-C_6 alquilo ou C_1-C_6 alquenilo;

(D) Y é um radical divalente



(E) R_3 é um ou mais substituintes C_1-C_5 alquilo, C_1-C_5 alcoxi ou halogênio do anel aromático;

(F) $-CH_2A$ pode estar na posição orto, meta ou para em que A é

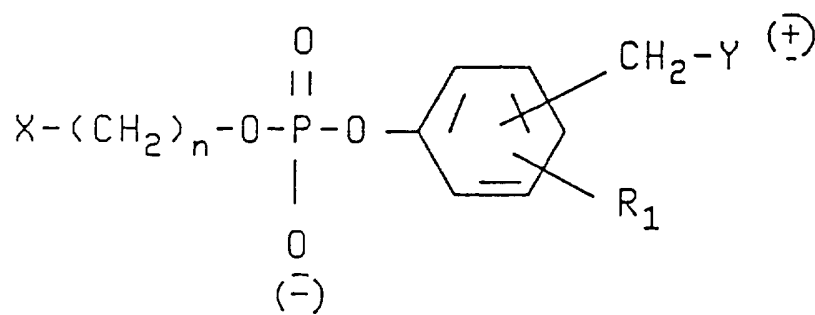
um heterociclo aromático, mono ou biciclico, com 5-7 membros de anel, contendo pelo menos um átomo de azoto o qual está ligado ao grupo metileno e opcionalmente um ou mais átomos de azoto ou enxofre.



10ª. - Produto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por ser uma composição, que é a uma combinação terapêutica de um antagonista do Factor Activador de Plaquetas e um ou mais anticorpos monoclonais ou policlonais.

11ª. - Utilização de a) um antagonista do Factor Activador de Plaquetas e b) um ou mais anticorpos monoclonais ou policlonais dirigidos para o Factor de Necrose Tumoral α , Interleuquina- 1β , Interferão Gama, ou lipopolissacarídeo das paredes das células bacterianas, caracterizada por os referidos produtos serem empregues na preparação de um medicamento para o tratamento de choque endotóxico num mamífero.

12ª. - Utilização de acordo com a Reivindicação 11, caracterizada por o anticorpo monoclonal ou policlonal dirigido para o Factor de Necrose Tumoral α estar em combinação com um antagonista do Factor Activador de Plaquetas de fórmula



em que:

X é um anel fenilo ou naftilo opcionalmente substituído em qualquer posição com um ou mais substituintes de entre:

i) $-\text{R}_2$ em que R_2 é C_1-C_{25} alquilo, C_1-C_{25} alquenilo,

C_1-C_{25} alcoxi, C_1-C_{25} alquênioxo, C_1-C_{25} tioalquilo, fenilo, fenoxi, fenilo substituído ou fenoxi substituído em que os substituintes são C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio ou trifluorometilo;

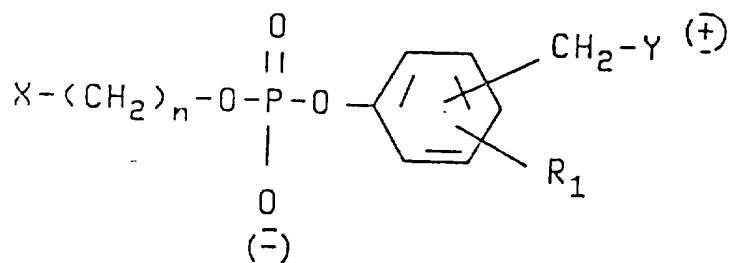
ii) hidrogénio, halogénio, trifluorometilo, ciano ou nitro;

iii) $-CO_2R_3$, $-CONHR_3$, $-CHO$, ONR_3 , ou $-NHCOR_3$ em que R_3 é C_1-C_{25} alquilo, C_1-C_{25} alquênio, fenilo ou fenilo substituído em que os substituintes são C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio ou trifluorometilo;

R_1 é um ou mais substituintes do anel aromático, que pode estar em qualquer posição e é hidrogénio, C_1-C_5 alquilo, C_1-C_5 alcoxi, ou halogénio;

$-CH_2-Y$ é um substituinte único do anel aromático, o qual pode ocupar qualquer posição, em que Y é um heterociclo aromático mono ou bicíclico com 5-7 membros de anel contendo pelo menos um átomo de azoto o qual está ligado ao grupo metileno e opcionalmente um ou mais outros átomos de azoto ou enxofre.

13a. - Utilização de acordo com a Reivindicação 11, caracterizada por o anticorpo monoclonal ou policlonal dirigido para a Interleuquina-1 β estar em combinação com um antagonista do Factor Activador de Plaquetas de fórmula



em que:

X é um anel fenilo ou naftilo opcionalmente substituído em qualquer posição com um ou mais substituintes de entre:

i) $-\text{R}_2$ em que R_2 é C_1-C_{25} alquilo, C_1-C_{25} alquênilo, C_1-C_{25} alcoxi, C_1-C_{25} alquêniloxi, C_1-C_{25} tioalquilo, fenilo, fenoxi, fenilo substituído ou fenoxi substituído em que os substituintes são C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio ou trifluorometilo;

ii) hidrogénio, halogénio, trifluorometilo, ciano ou nitro;

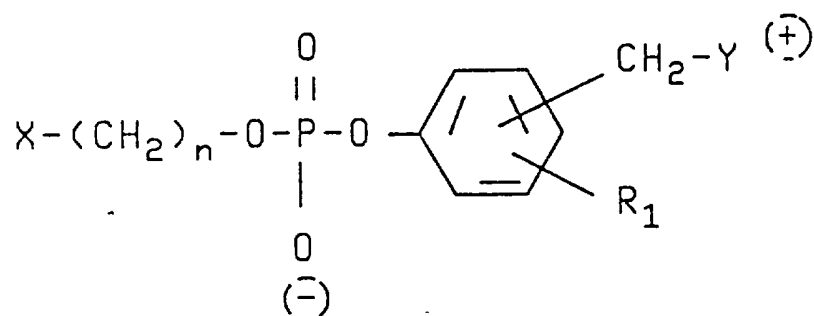
iii) $-\text{CO}_2\text{R}_3$, $-\text{CONHR}_3$, $-\text{CHO}$, OCONR_3 , ou $-\text{NHCOR}_3$ em que R_3 é C_1-C_{25} alquilo, C_1-C_{25} alquênilo, fenilo ou fenilo substituído em que os substituintes são C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio ou trifluorometilo;

R_1 é um ou mais substituintes do anel aromático, que pode estar em qualquer posição e é hidrogénio, C_1-C_5 alquilo, C_1-C_5 alcoxi, ou halogénio;

$-\text{CH}_2-\text{Y}$ é um substituinte único do anel aromático o qual pode ocupar qualquer posição em que Y é um heterociclo aromático mono

ou bicíclico com 5-7 membros de anel contendo pelo menos um átomo de azoto o qual está ligado ao grupo metileno e opcionalmente um ou mais outros átomos de azoto ou enxofre.

14ª. - Utilização de acordo com a Reivindicação 1, caracterizada por o anticorpo monoclonal ou policlonal dirigido para o Interferão Gama estar em combinação com um antagonista do Factor Activador de Plaquetas de fórmula



em que:

X é um anel fenilo ou naftilo opcionalmente substituído em qualquer posição com um ou mais substituintes de entre:

i) $-\text{R}_2$ em que R_2 é C_1-C_{25} alquilo, C_1-C_{25} alquenilo, C_1-C_{25} alcoxi, C_1-C_{25} alquenilo, C_1-C_{25} tioalquilo, fenilo, fenoxi, fenilo substituído ou fenoxi substituído em que os substituintes são C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio ou trifluorometilo;

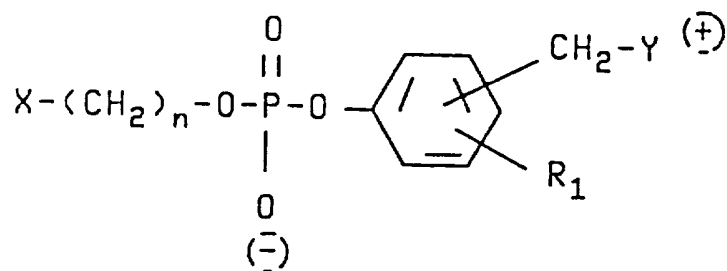
ii) hidrogénio, halogénio, trifluorometilo, ciano ou nitro;

iii) $-\text{CO}_2\text{R}_3$, $-\text{CONHR}_3$, $-\text{CHO}$, OCONR_3 , ou $-\text{NHCOR}_3$ em que R_3 é C_1-C_{25} alquilo, C_1-C_{25} alquenilo, fenilo ou fenilo substituído em que os substituintes são C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio ou trifluorometilo;

R_1 é um ou mais substituintes do anel aromático, que pode estar em qualquer posição e é hidrogénio, C_1-C_5 alquilo, C_1-C_5 alcoxi, ou halogénio;

$-\text{CH}_2-\text{Y}$ é um substituinte único do anel aromático o qual pode ocupar qualquer posição em que Y é um heterociclo aromático mono ou biciclico com 5-7 membros de anel contendo pelo menos um átomo de azoto o qual está ligado ao grupo metileno e opcionalmente um ou mais outros átomos de azoto ou enxofre.

15ª. - Utilização de acordo com a Reivindicação 1, caracterizada por o anticorpo monoclonal ou policlonal dirigido para o polissacarídeo das paredes das células bacterianas estar em combinação com um antagonista do Factor Activador de Plaquetas de fórmula



em que:

X é um anel fenilo ou naftilo opcionalmente substituído em qualquer posição com um ou mais substituintes de entre:

i) $-R_2$ em que R_2 é C_1-C_{25} alquilo, C_1-C_{25} alquênilo, C_1-C_{25} alcoxi, C_1-C_{25} alquêniloxi, C_1-C_{25} tioalquilo, fenilo, fenoxi, fenilo substituído ou fenoxi substituído em que os substituintes são C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio ou trifluorometilo;

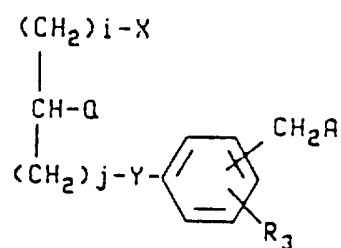
ii) hidrogénio, halogénio, trifluorometilo, ciano ou nitro;

iii) $-CO_2R_3$, $-CONHR_3$, $-CHO$, ONR_3 , ou $-NHCOR_3$ em que R_3 é C_1-C_{25} alquilo, C_1-C_{25} alquênilo, fenilo ou fenilo substituído em que os substituintes são C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio ou trifluorometilo;

R_1 é um ou mais substituintes do anel aromático, que pode estar em qualquer posição e é hidrogénio, C_1-C_5 alquilo, C_1-C_5 alcoxi, ou halogénio;

$-CH_2-Y$ é um substituinte único do anel aromático o qual pode ocupar qualquer posição em que Y é um heterocíclico aromático mono ou bicíclico com 5-7 membros de anel contendo pelo menos um átomo de azoto o qual está ligado ao grupo metileno e opcionalmente um ou mais outros átomos de azoto ou enxofre.

16ª. - Utilização de acordo com a Reivindicação 1, caracterizada por o anticorpo monoclonal ou policlonal dirigido para o Factor de Necrose Tumoral α estar em combinação com um antagonista do Factor Activador de Plaquetas de fórmula

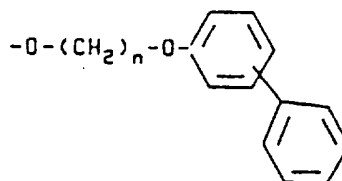
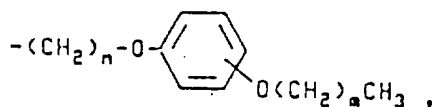
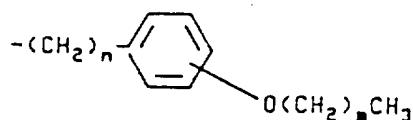
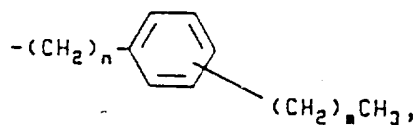
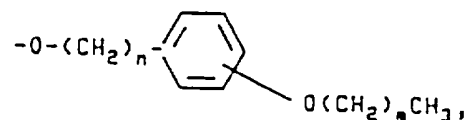
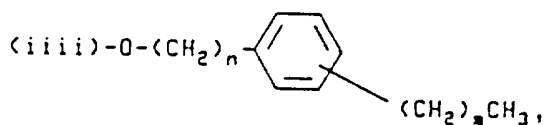


Fórmula II

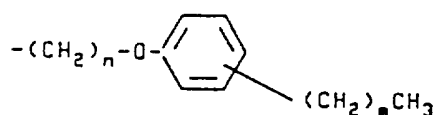
em que:

(A) X é

- i) $\text{C}_1 - \text{C}_{24}$ alquilo;
- ii) $\text{C}_1 - \text{C}_{24}$ alcoxi;
- iii) $\text{C}_1 - \text{C}_{24}$ carboamiloxi;



ou



n é um inteiro de 1 a 25 e m é um inteiro de 0 a 24 e a soma de n e m é menor que ou igual a 25;

v) fenilo;

vi) fenilo mono- ou poli-substituído, substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogênio, trifluorometilo, fenilo, fenilo substituído ou benziloxi;

vii) fenoxi;

viii) fenoxi mono- ou poli-substituído, substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogênio, trifluorometilo, fenilo, fenilo substituído ou benziloxi;

ix) naftaloxi;

x) naftaloxi mono- ou poli-substituído, substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogênio;

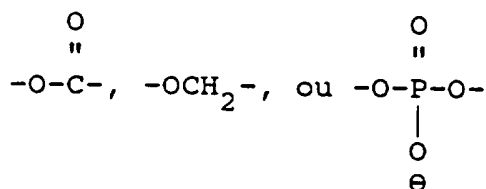
xi) $-O-(CH_2)_r-O-((CH_2)_pO)_t-(CH_2)_a-W$ em que W é metilo ou fenilo opcionalmente substituído com C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 alcoxi ou fenilo, r, p, t e a são números inteiros tais que a expressão $r+(p+1)t+a$ é também um número inteiro e tem um valor de 3 a 20; r é um inteiro maior que ou igual a 2; p é maior que ou igual a 2; t é maior que ou igual a zero; e a é maior que ou igual a zero;

(B) i é um inteiro de 1 a 3 e j é um inteiro de 1 a 6;

(C) Q é $-OR_2$, $\begin{array}{c} O \\ || \\ -OCH_2COR_2 \end{array}$ ou $\begin{array}{c} O \\ || \\ -O-C-R_2 \end{array}$

em que R_2 é hidrogênio, C_1-C_6 alquilo ou C_1-C_6 alquênio;

(D) Y é um radical divalente



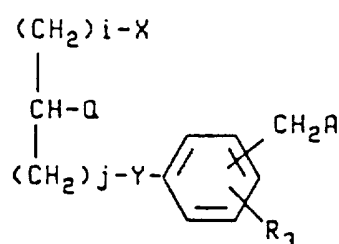
(E) R_3 é um ou mais substituintes C_1-C_5 alquilo, C_1-C_5 alcoxi ou halogênio do anel aromático;

(F) $-CH_2A$ pode estar na posição orto, meta ou para em que A é

um heterociclo aromático, mono ou biciclico, com 5-7 membros de anel, contendo pelo menos um átomo de azoto o qual

está ligado ao grupo metileno e opcionalmente um ou mais átomos de azoto ou enxofre.

17ª. - Utilização de acordo com a Reivindicação 1, caracterizada por o anticorpo monoclonal ou policlonal dirigido para o Interleuquina-1 β em combinação com um antagonista do Factor Activador de Plaquetas de fórmula



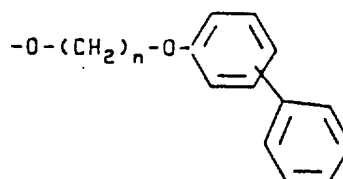
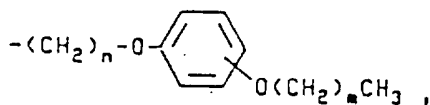
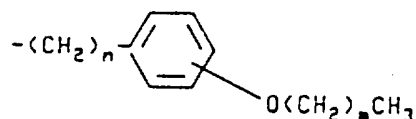
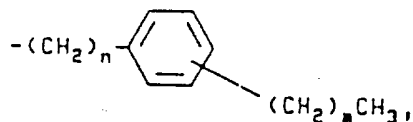
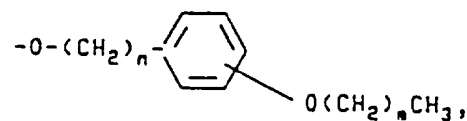
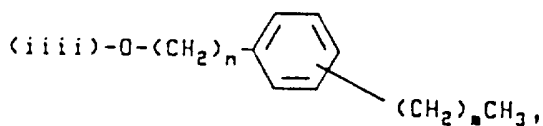
Fórmula II

em que:

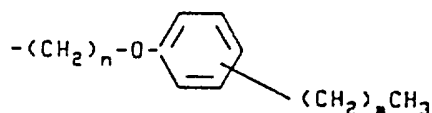
(A) X é

- i) C₁-C₂₄ alquilo;
- ii) C₁-C₂₄ alcoxi;
- iii) C₁-C₂₄ carboamiloxi;

João Renato da Cruz



ou



n é um inteiro de 1 a 25 e m é um inteiro de 0 a 24 e a soma de n e m é menor que ou igual a 25;

v) fenilo;

vi) fenilo mono- ou poli-substituído, substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogênio, trifluorometilo, fenilo, fenilo substituído ou benziloxi;

vii) fenoxi;

viii) fenoxi mono- ou poli-substituído, substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogênio, trifluorometilo, fenilo, fenilo substituído ou benziloxi;

ix) naftaloxi;

José Renato de Amorim

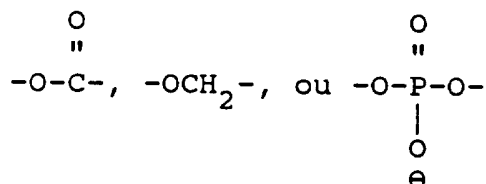
x) naftaloxi mono- ou poli-substituído, substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogênio;

xi) $-O-(CH_2)_r-O-((CH_2)_pO)_t-(CH_2)_a-W$ em que W é metilo ou fenilo opcionalmente substituído com C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 alcoxi ou fenilo, r, p, t e a são números inteiros tais que a expressão $r+(p+1)t+a$ é também um número inteiro e tem um valor de 3 a 20; r é um inteiro maior que ou igual a 2; p é maior que ou igual a 2; t é maior que ou igual a zero; e a é maior que ou igual a zero;

(B) i é um inteiro de 1 a 3 e j é um inteiro de 1 a 6;

(C) Q é $-OR_2$, $-OCH_2COR_2$ ou $-O-C-R_2$
em que R_2 é hidrogênio, C_1-C_6 alquilo ou C_1-C_6 alquênilo;

(D) Y é um radical divalente



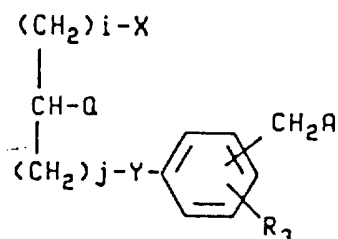
(E) R_3 é um ou mais substituintes C_1-C_5 alquilo, C_1-C_5 alcoxi ou halogênio do anel aromático;

(F) $-CH_2A$ pode estar na posição orto, meta ou para em que A é

um heterociclo aromático, mono ou biciclico, com 5-7 membros de anel, contendo pelo menos um átomo de azoto o qual está ligado ao grupo metileno e opcionalmente um ou mais átomos de azoto ou enxofre.

João Penha da Silva

18a. - Utilização de acordo com a Reivindicação 1, caracterizada por o anticorpo monoclonal ou policlonal dirigido para o Interferão Gama estar em combinação com um antagonista do Factor Activador de Plaquetas de fórmula

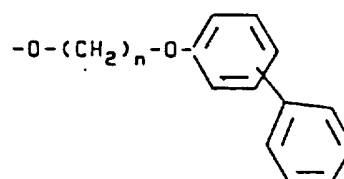
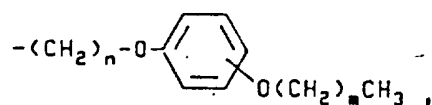
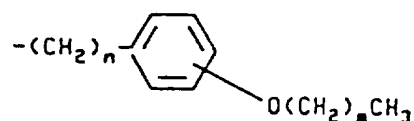
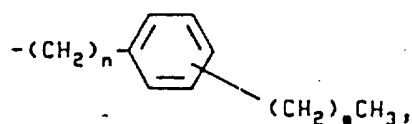
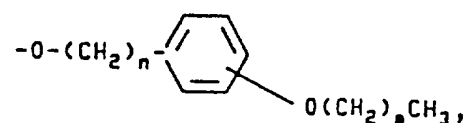
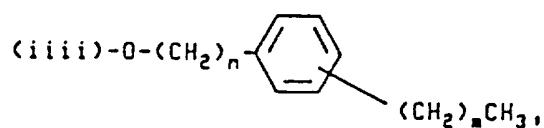


Fórmula II

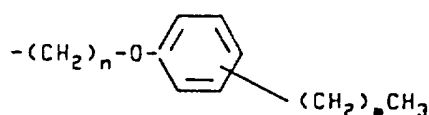
em que:

(A) X é

- i) $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ alquilo;
- ii) $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ alcoxi;
- iii) $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ carboamiloxi;



ou



n é um inteiro de 1 a 25 e m é um inteiro de 0 a 24 e a soma de n e m é menor que ou igual a 25;

v) fenilo;

vi) fenilo mono- ou poli-substituído, substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio, trifluorometilo, fenilo, fenilo substituído ou benziloxi;

vii) fenoxi;

viii) fenoxi mono- ou poli-substituído, substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio, trifluorometilo, fenilo, fenilo substituído ou benziloxi;

ix) naftaloxi;

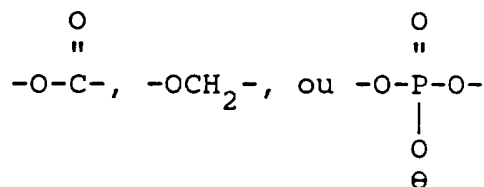
x) naftaloxi mono- ou poli-substituído, substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogénio;

xi) $-O-(CH_2)_r-O-((CH_2)_pO)_t-(CH_2)_a-W$ em que W é metilo ou fenilo opcionalmente substituído com C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 alcoxi ou fenilo, r, p, t e a são números inteiros tais que a expressão $r+(p+1)t+a$ é também um número inteiro e tem um valor de 3 a 20; r é um inteiro maior que ou igual a 2; p é maior que ou igual a 2; t é maior que ou igual a zero; e a é maior que ou igual a zero;

(B) i é um inteiro de 1 a 3 e j é um inteiro de 1 a 6;

(C) Q é $-OR_2$, $-OCH_2COR_2$ ou $-O-C(=O)-R_2$ em que R_2 é hidrogénio, C_1-C_6 alquilo ou C_1-C_6 alquênio;

(D) Y é um radical divalente



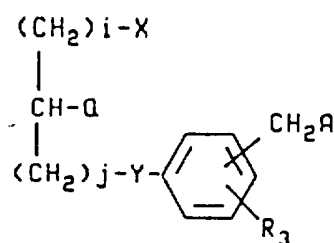
(E) R_3 é um ou mais substituintes C_1-C_5 alquilo, C_1-C_5 alcoxi ou halogénio do anel aromático;

(F) $-CH_2A$ pode estar na posição orto, meta ou para em que A é

um heterociclo aromático, mono ou biciclico, com 5-7 membros de anel, contendo pelo menos um átomo de azoto o qual está ligado ao grupo metileno e opcionalmente um ou mais átomos de azoto ou enxofre.

João Benedito da Silva

19ª. - Produto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizada por o anticorpo monoclonal ou policlonal dirigido para os lipossacarídeos das paredes das células bacterianas estar em combinação com um antagonista do Factor Activador de Plaquetas de fórmula

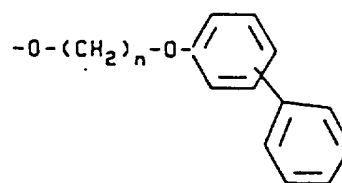
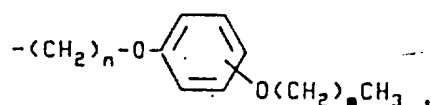
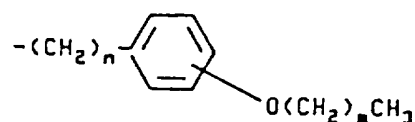
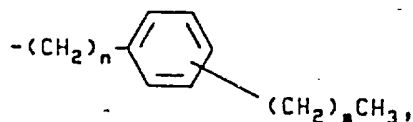
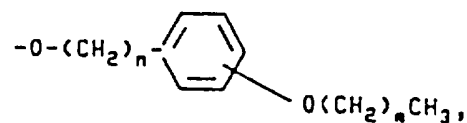
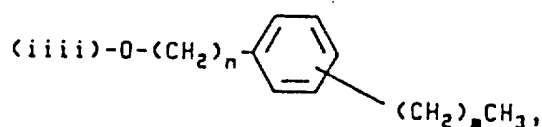


Fórmula II

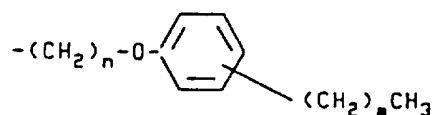
em que:

(A) X é

- i) $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ alquilo;
- ii) $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ alcoxi;
- iii) $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ carboamiloxi;



ou



n é um inteiro de 1 a 25 e m é um inteiro de 0 a 24 e a soma de n e m é menor que ou igual a 25;

v) fenilo;

vi) fenilo mono- ou poli-substituído, substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogênio, trifluorometilo, fenilo, fenilo substituído ou benziloxi;

vii) fenoxi;

viii) fenoxi mono- ou poli-substituído, substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogênio, trifluorometilo, fenilo, fenilo substituído ou benziloxi;

ix) naftaloxi;

João Renato de Almeida

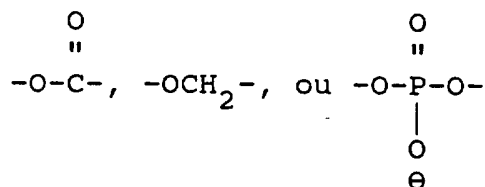
x) naftaloxi mono- ou poli-substituído, substituído com C_1-C_{20} alquilo, C_1-C_{20} alcoxi, halogênio;

xi) $-O-(CH_2)_r-O-((CH_2)_pO)_t-(CH_2)_a-W$ em que W é metilo ou fenilo opcionalmente substituído com C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 alcoxi ou fenilo, r, p, t e a são números inteiros tais que a expressão $r+(p+1)t+a$ é também um número inteiro e tem um valor de 3 a 20; r é um inteiro maior que ou igual a 2; p é maior que ou igual a 2; t é maior que ou igual a zero; e a é maior que ou igual a zero;

(B) i é um inteiro de 1 a 3 e j é um inteiro de 1 a 6;

(C) Q é $-OR_2$, $-OCH_2COR_2$ ou $-O-C(=O)-R_2$ em que R_2 é hidrogênio, C_1-C_6 alquilo ou C_1-C_6 alquênilo;

(D) Y é um radical divalente



(E) R_3 é um ou mais substituintes C_1-C_5 alquilo, C_1-C_5 alcoxi ou halogênio do anel aromático;

(F) $-CH_2A$ pode estar na posição orto, meta ou para em que A é

um heterociclo aromático, mono ou biciclico, com 5-7 membros de anel, contendo pelo menos um átomo de azoto o qual

está ligado ao grupo metileno e opcionalmente um ou mais átomos de azoto ou enxofre.

Lisboa, 15 de Dezembro de 1989



JOÃO PEREIRA DA CRUZ

ENGENHEIRO

Agente Oficial da Propriedade Industrial

RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA