MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	**101995900477897**
Data Deposito	**14/11/1995**
Data Pubblicazione	**14/05/1997**

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

DIPEPTIDI E PSEUDODIPEPTIDI

4826 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

FM/sd **"DIPEPTIDI E PSEUDODIPEPTIDI"**

a nome: **ITALFARMACO S.p.A.** con sede in: Milano

* * *

La presente invenzione è relativa a composti dipeptidici e pseudo-dipeptidici, ed al loro uso come agenti immunomodulatori, agenti utili nella terapia di malattie cardiovascolari ed infiammatorie, ad esempio nella terapia dello shock settico.

La presente invenzione si riferisce a composti di formula (I)

$$A_1\text{-}A_2 \qquad (I)$$

dove A_1 e A_2 sono residui amminoacidici o pseudoamminoacidici dei quali almeno uno è prolina, tiaprolina, acido pipecolico o acido 2-azetidin-carbossilico, mentre l'altro è scelto tra prolina, tiaprolina, acido pipecolico, acido 2-azetidin-carbossilico, lisina, ornitina, arginina e istidina, essendo tali residui facoltativamente N-sostituiti da un gruppo (C_{1-6})alchile, benzile, (C_{2-6})acile o benzoile, oppure protetti sulla funzione N- o C-terminale, o ancora ammidati sulla posizione C-terminale; e potendo essere nella forma D o L sull'atomo di carbonio recante la catena laterale, oppure in forma di uno dei possibili diastereoisomeri o enantiomeri ;

e i loro sali con acidi o basi farmaceuticamente accettabili.

Per gruppi (C_{1-6})alchile si intendono metile, etile, propile, i-propile, butile, sec-butile, ter-butile, n-pentile, 3-metil-pentile, n-esile, ed i rispettivi isomeri posizionali; mentre per (C_{2-6})acile si intendono gruppi quali formile, acetile, propionile e butirrile,

pentanoile, esanoile ed i rispettivi isomeri posizionali.

Un altro oggetto della presente invenzione riguarda l'uso dei composti di formula (I) come agenti immunomodulatori e agenti utili nella terapia di malattie cardiovascolari ed infiammatorie, ad esempio nella terapia dello shock settico.

I composti oggetto della presente invenzione, descritti dalla formula generale (I), possono essere preparati usando i metodi della sintesi di peptidi in fase solida o in soluzione, secondo procedure che sono note ai conoscitori dell'arte [si veda, ad esempio, Merrifield, R.B., Biochemistry, 3, 1385 (1964)]. Dove non altrimenti specificato il residuo amminoacidico o pseudoamminoacidico si intende usato nella configurazione L al carbonio recante la funzione amminica e carbossilica.

Preferibilmente, la sintesi viene effettuata in soluzione partendo da un prescelto residuo e assemblando il dipeptide o lo pseudodipeptide aggiungendo l'altro residuo desiderato. La sintesi dei composti di formula (I) può procedere sia in direzione N-terminale che in direzione C-terminale. I residui amminoacididi o pseudoamminoacidici possono venire usati come tali o sotto forma dei corrispondenti derivati protetti sulle varie funzioni reattive presenti nella loro struttura. Così, ad esempio, la funzione carbossilica può venire convenientemente protetta mediante conversione nel corrispondente ter-butil (tBu) estere o benzil (Bzl) estere, mentre la funzione α-amminica può venire protetta tramite ammidazione con opportuni gruppi quali benzilossicarbonile (Z), ter-butossicarbonile (Boc), 2,2,5,7,8-pentametil-croman-6-solfonile (Pmc), trifluoroacetile (TFA), 4-metossibenzensolfonile (Mbs) ed altri.

La scelta del residuo amminoacidico o pseudoamminoacidico eventualmente protetto potrà dipendere dal fatto che la sintesi proceda in direzione C- o N-terminale, e comunque rientra nella conoscenza del tecnico medio. Queste protezioni, e le eventuali successive deprotezioni sono effettuate con procedure del tutto familiari all'esperto della chimica dei peptidi. In ogni caso, i derivati amminoacidici o pseudoamminoacidici usati per gli scopi della presente invenzione sono anche prodotti reperibili commercialmente.

Nella sintesi dei composti di formula (I), il gruppo protettivo della funzione α-amminica che deve formare il legame peptidico può essere opportunamente rimosso prima della condensazione. Ciò può avvenire, ad esempio per acidolisi con acidi di media forza (ad esempio acido trifluoroacetico) oppure mediante idrogenolisi catalitica utilizzando idrogeno gassoso o donatori di idrogeno quali, ad esempio, acido formico o suoi sali, trietilsilano, idrazina in alcali, ecc., scelti in funzione dell'amminoacido da sbloccare e degli altri eventualmente presenti, in presenza di opportuni catalizzatori a base di palladio metallico.

La condensazione fra i residui amminoacidici o pseudoamminoacidici viene condotta, come detto sopra, usando procedure note dallo stato dell'arte. Così, ad esempio, il gruppo carbossilico può essere fatto reagire in forma libera o sotto forma di estere attivato, ad esempio con N-idrossi-succinimmide (OSu esteri), p-nitrofenolo, pentafluoro-fenolo ed analoghi agenti attivanti, in presenza dei consueti agenti condensanti quali l'esafluorofosfato di 1-benzotriazolil-ossi-tris-

(dimetilammino)-fosfonio (BOP), l'esafluorofosfato di bromo-tris-pirrolidinio-fosfonio (PyBroP), e simili. Quando il gruppo carbossilico viene usato come tale, la miscela di reazione potrà convenientemente venire addizionata con sostanze che attivano il carbossile in situ come, ad esempio 1-idrossi-benzotriazolo (HOBT), in quantità che variano da quantità catalitiche a un equivalente molare o più, calcolato sulla quantità del corrispondente residuo amminoacidico o pseudoamminoacidico.

La condensazione decorre generalmente ad una temperatura compresa tra circa 10°C e circa 50°C, preferibilmente a temperatura ambiente, in un solvente o sistema solvente organico inerte come, ad esempio, un idrocarburo alifatico idrogenato, dimetilformammide, dimetilacetammide e loro miscele.

Basi organiche terziare come, ad esempio, 4-dimetilamminopiridina (DMAP) o trietilammina (TEA) possono venire impiegate come accettori dell'eventuale acidità sviluppatasi nel corso della reazione.

Per quanto riguarda i composti Nα-alchilati, essi vengono ottenuti per trattamento, a bassa temperatura, con un'opportuna aldeide in presenza di cianoboridruro, agente riducente selettivo, in un solvente polare, preferibilmente metanolo.

Qualora si desideri ottenere un composto di formula (I) ammidati alla posizione C-terminale, si utilizzano come composti di partenza amminoacidi commerciali già recanti tale funzione, oppure l'amminoacido C-terminale viene ammidato preferibilmente con un sale d'ammonio di HOBT.

I composti di formula (I) dove uno di A_1 o A_2 è un residuo acilato vengono ottenuti per trattamento di detto residuo con l'opportuna

anidride acilica, a basse temperature, in presenza di un catalizzatore quale DMAP. In alternativa si possono utilizzare nella condensazione derivati già Nα-acilati commercialmente disponibili.

I prodotti ottenuti possono essere purificati per cristallizzazione da opportuni solventi o, se necessario, utilizzando tecniche cromatografiche note, quali la cromatografia in fase inversa e la cromatografia di scambio ionico.

Di seguito vengono forniti esempi di preparazione di alcuni composti rappresentativi della classe rivendicata.

L'analisi HPLC dei derivati amminoacidici, dei frammenti protetti e dei composti finali è stata eseguita nelle seguenti condizioni sperimentali:

Colonna: Lichrosorb RP-18

Temperatura: 25°C (quando non diversamente indicato)

Flusso: 1,5 ml/min

Rivelatore: Jasco 875-UV (230nm)

Eluente A: 90% acqua, 10% acetonitrile, 0,1% acido trifluoroacetico (TFA)

Eluente B: acetonitrile, 0.1% TFA

Eluente C: acqua, 0,1% TFA

Gradienti: (I): da 0 a 40% B in A (20'), a 80% B in A (10')

(II): da 0 a 50% A in C (20'), a 100% A (3'), a 40% B in A 20'.

Dove non altrimenti indicato, tutti i passaggi sintetici avvengono a temperatura ambiente.

Per maggior chiarezza, vengono qui di seguito riportati i significati delle sigle che verranno usate nei seguenti esempi:

Boc = t-butilossicarbonile

BOP = benzotriazol-1-il-ossi-tris-(dimetilammino)-fosfonio esafluorofosfato

DMF = dimetilformammide

HOBT = 1-idrossi-benzotriazolo

Pmc = 2,2,5,7,8-pentametil-croman-6-solfonile

tBu = ter-butile

TEA = trietilammina

TFA = acido trifluoroacetico

Z = benzilossicarbonile

ESEMPIO 1

H-(Et)Lys-Pro-OH•AcOH

A] Z-Lys(Boc)-OH (1,487 g, 3,8 mmoli) é stato sciolto in 15 ml di DMF/cloruro di metilene (1:1 v/v) e sono stati poi aggiunti nell'ordine BOP (1,72 g, 3,8 mmoli), HOBT (0,52 g, 3,8 mmoli), TEA (1,08 ml, 7,8 mmoli) e H-Pro-OtBu (0,623 g, 3 mmoli) sciolto in 15 ml della stessa miscela. La soluzione é stata lasciata sotto agitazione per 1 ora. Il solvente é stato poi evaporato sotto vuoto ed il residuo ripreso con acetato di etile e lavato con bicarbonato di sodio al 5% in acqua, bisolfato di potassio al 2,5% in acqua ed acqua fino a neutralità.

Dopo anidrificazione la fase organica é stata evaporata sotto vuoto ed il residuo triturato in etere etilico recuperando 1,6 g di Z-

Lys(Boc)-Pro-OtBu.

B] Il prodotto ottenuto in A] (1,59 g; 2,9 mmoli) é stato sciolto in 20 ml di metanolo, ed alla soluzione si sono aggiunti formiato di ammonio (0,731 g, 11,6 mmoli) sciolto in 0,6 ml di acqua e "spugna" di Pd preparata di fresco (circa 0,5 g). Dopo 2 ore il catalizzatore é stato filtrato ed il solvente é stato evaporato sotto vuoto. Il residuo é stato ripreso in 50 ml di acetato di etile e lavato con bicarbonato di sodio al 5% in acqua e con acqua, fino a neutralità. La fase organica é stata anidrificata ed evaporata sotto vuoto ottenendo 1,119 g di H-Lys(Boc)-Pro-OtBu.

C] Il composto del punto B] (1,1 g, 2,75 mmoli), è stato sciolto in 30 ml di metanolo e sono stati aggiunti 0,19 g (3 mmoli) di cianoboridruro di sodio. La reazione è stata raffreddata a -15°C e sono stati aggiunti 0,17 ml (3 mmoli) di acetaldeide. Dopo 60 minuti la miscela reazione è stata evaporata sotto vuoto ed al residuo sospeso in acqua è stato aggiunto HCl fino a pH 3. Il precipitato è stato filtrato e lavato con HCl pH 3.

D] Il precipitato del punto C] è stato purificato per cromatografia su gel di silice su colonna Lobar LiChroprep Si 60, 40-63 µm (31x2,5 cm) precedentemente equilibrata con cloroformio/metanolo (9/1 v/v), La colonna è stata eluita con la stessa miscela a 8 ml/min. Le frazioni contenenti il prodotto puro sono state riunite ed il solvente evaporato sotto vuoto. Si sono ottenuti 0,8 g di H-(Et)Lys(Boc)-Pro-OtBu (composto 1; HPLC: gradiente (I) T.r. 20,38 min; purezza 98%) e 0,3 g di (Et)2Lys(Boc)-Pro-OtBu (composto 2;

HPLC: gradiente (I) T.r. 22,27 min; purezza >99%).

E] Il composto 1 del punto D] (0,2 g, 0,41 mmoli) è stato sciolto in 6 ml di acido trifluoroacetico al 95% in acqua. Dopo 70 minuti, la miscela di reazione è stata diluita con acqua ed evaporata sotto vuoto. Il residuo è stato ripreso con acqua, lavato con etere etilico e liofilizzato. Il prodotto è stato purificato per cromatografia a scambio ionico su di una colonna CM-Sephadex C-25 (16x200mm) eluendo a 3 ml/min con un gradiente di acetato di ammonio a pH 6 da 0,02M a 0,2M in 270 minuti. Le frazioni raccolte sono state analizzate in HPLC, e quelle contenenti il prodotto puro sono state riunite e liofilizzate più volte, fornendo 0,122 g del prodotto del titolo.

HPLC: gradiente (II) T.r. 7,88 min; purezza >99%.

FAB-MS: m/z = 272 amu [M+H]+.

^{1}H-NMR (200 MHz; DMSO): m (1H; Cα-Pro) 4,17; m (1H; Cδ-Pro) 3,48; m (1H; Cα-Lys) 3,34; m (2H; Cε-Lys) 2,73; m (2H; CH_2-Et) 2,44; m (4H; Cβ+γ-Pro) 2,10÷1,68; s (3H; CH_3COO^-) 1,87; m (6H; Cβ+γ+δ-Lys) 1,64÷1,27; t (3H; CH_3-Et) 0,98.

ESEMPIO 2

(Et)2Lys-Pro-OH•AcOH

Il composto 2 dell'Esempio 1, D] (0,3 g, 0,6 mmoli) è stato trattato come descritto nell'Esempio 1, E]. Si sono ottenuti 0,17 g del prodotto del titolo.

HPLC: (temperatura della colonna: 60°C) gradiente (II) T.r. 10,65 min; purezza >99%.

FAB-MS: m/z = 300 amu [M+H]+.

^{1}H-NMR (200 MHz; DMSO): m (0,16H; Cα-Pro) 4,70; m (0,84H; Cα-Pro) 4,09; m (2H; Cδ-Pro) 3,63; m (1H; Cα-Lys) 3,40; m (6H; Cϵ-Lys e CH_2-Et) 2,85÷2,36; m (4H; Cβ+γ-Pro) 2,07÷1,67; s (3H; CH_3COO^-) 1,89; m (6H; Cβ+γ+δ-Lys) 1,65÷1,31; t (6H; CH_3-Et) 0,95.

ESEMPIO 3

Z-Pro-Arg(Pmc)-OtBu

A] Ad una sospensione di 6,9 g (12 mmoli) Z-Arg(Pmc)-OH in 60 ml di dicloroetano sono stati aggiunti, in 60 minuti a 50°C, 8,64 ml (36 mmoli) di N,N-dimetilformammide-di-ter-butil-acetale. Al termine dell'aggiunta, la miscela di reazione è stata mantenuta sotto agitazione per 40 minuti a 50°C, quindi si sono aggiunti 20 ml di una soluzione acquosa di bicarbonato di sodio al 5%. Il dicloroetano è stato evaporato sotto vuoto e la fase acquosa diluita con 100 ml di acetato di etile. La fase organica è stata separata e lavata con una soluzione acquosa di bicarbonato di sodio al 5% e con una soluzione acquosa satura di cloruro di sodio fino a neutralità. La fase organica è stata quindi anidrificata ed evaporata sotto vuoto, ed il grezzo così ottenuto è stato purificato su una colonna di gel di silice (eluente acetato di etile/n-esano 6:4). Si sono ottenuti 3,4 g di Z-Arg(Pmc)-OtBu (HPLC, gradiente (I): T.r. 32 minuti, purezza 99%).

B] Ad una soluzione di 3,385 g (5,36 mmoli) del prodotto di A] in 80 ml di metanolo, si sono aggiunti 1,416 g (21,44 mmoli) di formiato di ammonio sciolto in 3 ml di acqua, e Pd spugna (circa 1 g). La

miscela di reazione è stata sottoposta a lenta agitazione per circa 2 ore a temperatura ambiente. Dopo aver filtrato via il catalizzatore, il solvente è stato evaporato sotto vuoto ed il residuo ripreso con acetato di etile e lavato con una soluzione acquosa di bicarbonato di sodio al 5%, poi con acqua fino a neutralità. La fase organica è stata anidrificata ed evaporata sotto vuoto, fornendo 2,68 g di H-Arg(Pmc)-OtBu (HPLC, gradiente (I): T.r. 23,40 minuti, purezza 99,3%).

C] Il prodotto ottenuto in B] è stato sciolto in 30 ml di DMF/cloruro di metilene 1:1. A parte, 1,403 g (5,63 mmoli) di Z-Pro-OH sono stati sciolti in 20 ml di DMF/cloruro di metilene 1:1, e vi si sono aggiunti BOP (2,49 g, 5,63 mmoli), HOBT (0,76 g, 5,63 mmoli) e TEA (1,56 ml, 11,26 mmoli). Le due soluzioni sono state poi riunite, e la miscela di reazione così ottenuta è stata posta sotto agitazione per 1 ora. Il solvente è stato quindi evaporato sotto vuoto ed il residuo ripreso con acetato di etile e lavato con bicarbonato di sodio al 5% ed acqua fino a neutralità. Dopo anidrificazione, la fase organica è stata evaporata sotto vuoto ed il residuo triturato con etere etilico, dando così 3,71 g del prodotto del titolo.

HPLC, gradiente (I): T.r. 29,49 minuti, purezza 99,6%.

FAB-MS: m/z - 728 amu [M+H]+.

ESEMPIO 4

Z-Lys(TFA)-Pro-OtBu

A] Z-Lys-OH (0,84 g, 3 mmoli) è stato sciolto in 6 ml di una soluzione costituita da 3 ml di idrossido di sodio 1M e 3 ml di diossano, e vi

si sono poi aggiunti 0,57 ml (4,5 mmoli) di etil-tiol-trifluoroacetato. La miscela di reazione è stata mantenuta sotto agitazione a 40°C per circa 7 ore, quindi il solvente è stato evaporato sotto vuoto ed il residuo ripreso con 40 ml di bicarbonato di sodio al 5%. La fase acquosa è stata lavata con acetato di etile, portata a pH 2 ed estratta con acetato di etile. La fase organica è stata anidrificata ed evaporata sotto vuoto. E' stato ottenuto 1 g di Z-Lys(TFA)-OH in forma di un olio (HPLC, gradiente (I): T.r. 19,7 minuti, purezza 96%).

B] H-Pro-OtBu·HCl (0,283 g, 1,364 mmoli) è stato sciolto in 9 ml di DMF/cloruro di metilene 1:1. Il prodotto del punto A] (0,565 g, 1,5 mmoli) è stato sciolto in 9 ml della stessa miscela, poi vi si sono aggiunti BOP (0,66 g, 1,5 mmoli), HOBT (0,202 g, 1,5 mmoli) e TEA (0,63 ml, 4,5 mmoli). Le due soluzioni sono state riunite e la miscela risultante è stata posta sotto agitazione per 30 minuti, quindi è stata lavorata sostanzialmente come descritto nell'Esempio 4, C]. Si sono così ottenuti 0,725 g del prodotto del titolo in forma di olio.

HPLC, gradiente (I): T.r. 26,12 minuti, purezza 95,5%.

FAB-MS: m/z - 530 amu [M+H]+.

ESEMPIO 5

Z-Pro-Pro-OtBu

Partendo da H-Pro-OtBu·HCl (0,315 g, 1,5 mmoli) e Z-Pro-OH (0,397 g, 1,59 mmoli) e seguendo sostanzialmente la procedura dell'Esempio 3, C], si sono ottenuti 0,54 g del prodotto del titolo.

HPLC: gradiente (I) T.r. 25,6 min; purezza 97%.

FAB-MS: m/z = 403 amu [M+H]+.

ESEMPIO 6

Z-Lys(Boc)-Pro-OtBu

Z-Lys(Boc)-OH (1,487 g, 3,8 mmoli) è stato sciolto in 15 ml di DMF/cloruro di metilene (1:1 v/v) ed addizionato, in successione, con BOP (1,72 g, 3,8 mmoli), HOBT (0,52 g, 3,8 mmoli), TEA (1,08 ml, 7,8 mmoli) e H-Pro-OtBu (0,623 g, 3 mmoli) sciolti in 15 ml della stessa miscela. La soluzione è stata posta sotto agitazione per 1 ora, il solvente è stato quindi evaporato sotto vuoto, ed il residuo ripreso in acetato di etile e lavato con bicarbonato di sodio al 5% in acqua, bisolfato di potassio al 2,5% in acqua ed acqua fino alla neutralità. La fase organica è stata anidrificata ed evaporata sotto vuoto, ed il residuo è stato triturato in etere etilico fornendo 1,6 g del prodotto del titolo.

HPLC: gradiente (I) T.r. 28,4 min; purezza 98%.

FAB-MS: m/z - 534 amu [M+H]+.

I composti della presente invenzione hanno dimostrato di possedere attività immunoregolatrice, cardiovascolare ed antiinflammatoria. In particolare essi si sono dimostrati utili come agenti anti-shock settico. Questa proprietà è stata determinata per mezzo del seguente saggio farmacologico.

Topi femmina BALB/c, del peso di 20-22 gr. sono stati inoculati intraperitonealmente con 1 mg/topo di LPS (lipopolisaccaride sierotipo O127:B8 - Sigma) in 0,5 ml di soluzione fisiologica. Dopodiché sono

stati suddivisi in gruppi, a ciascuno dei quali sono state inoculate intraperitonealmente dosi da 62,5 µg/topo di alcuni composti rappresentativi dell'invenzione, 20 e 120 minuti dopo l'inoculo di LPS.

Un gruppo di animali è stato trattato con il solo LSP e tenuto come controllo. Gli animali sono stati tenuti sotto osservazione per almeno 4 giorni.

Di seguito vengono forniti i risultati ottenuti.

TABELLA

Esempio	Percentuale di sopravvivenza
(controllo)	3,5
1	23,08

Oggetto della presente invenzione è altresì l'uso dei composti di formula (I) come agenti immunoregolatori ed agenti utili nel trattamento di patologie cardiovascolari ed infiammatorie, in particolare nello shock settico, con attinenza agli atti e agli aspetti industrialmente applicabili di detto uso, inclusa la loro incorporazione in composizioni farmaceutiche. Esempi di tali composizioni farmaceutiche sono le compresse, i confetti, gli sciroppi e le fiale, queste ultime adatte sia per la somministrazione orale che per quella intramuscolare o endovenosa. Esse contengono il principio attivo da solo o in unione con i comuni veicoli ed eccipienti farmaceuticamente accettabili.

I dosaggi di principio attivo possono variare entro ampi limiti a seconda della natura del composto impiegato che può venire somministrato una o più volte al giorno a seconda delle esigenze terapeutiche.

RIVENDICAZIONI

1. Composti di formula (I)

$$A_1\text{-}A_2 \qquad (I)$$

dove A_1 e A_2 sono residui amminoacidici o pseudoamminoacidici dei quali almeno uno è prolina, tiaprolina, acido pipecolico o acido 2-azetidin-carbossilico, mentre l'altro è scelto tra prolina, tiaprolina, acido pipecolico, acido 2-azetidin-carbossilico, lisina, ornitina, arginina e istidina, essendo tali residui facoltativamente Nα-sostituiti da un gruppo (C_1-$_6$)alchile, benzile, (C_2-$_6$)acile o benzoile, oppure protetti sulla funzione N- o C-terminale, o ancora ammidati sulla posizione C-terminale; e potendo essere nella forma D o L sull'atomo di carbonio recante la catena laterale, oppure in forma di uno dei possibili diastereoisomeri o enantiomeri ;

e i loro sali con acidi o basi farmaceuticamente accettabili.

2. Un composto secondo la rivendicazione 1, scelto fra:

H-(Et)Lys-Pro-OH;

(Et)2Lys-Pro-OH;

Z-Pro-Arg(Pmc)-OtBu:

Z-Lys(TFA)-Pro-OtBu;

Z-Pro-Pro-OtBu;

Z-Lys(Boc)-Pro-OtBu;

dove (Et)Lys rappresenta il gruppo N-α-etil-lisil; $(Et)_2$Lys rappresenta il gruppo Nα-dietil-lisil; Z-Pro rappresenta il gruppo N-benzilossicarbonil-prolil; Arg(Pmc) rappresenta il gruppo N_{ω_1}-2,2,5,7-8-pentametil-croman-6-solfonil-arginil; Z-Lys(TFA) rappresenta il gruppo Nα-

benzilossicarbonil-N_ω-trifluoroacetil-lisil; Z-Lys(Boc) rappresenta il gruppo Nα-benzilossi-carbonil-N_ω-butossicarbonil-lisil.

3. Composizioni farmaceutiche contenenti come principio attivo un composto delle rivendicazioni 1 o 2, in miscela con un veicolo accettabile.

4. Uso dei composti delle rivendicazioni 1-2 per la preparazione di medicamenti ad attività immunomodulante, antiinfiammatoria, per la terapia di malattie cardiovascolari e dello schock settico.

Milano, 14 novembre 1995

Il Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

G Bianchetti