



(19) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 89757 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07D473/06 A

A61K031/52 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.02.17	(73) <i>Títular(es):</i> HOECHST JAPAN LIMITED 10-16, 8-CHOME, AKASAKA MINATO-KU, TOKYO JP
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.02.19 JP 63/35484	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.10.04	(72) <i>Inventor(es):</i> TOSHIZO TANAKA JP ULRICH GEBERT DE ERHARD WOLF JP HARALD FÜRRER JP MASAO SAKURAI JP
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 09/93 1993.09.24	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DA XANTINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE OS CONTÊM, ÚTEIS NO TRATAMENTO DA ÚLCERA PÉPTICA

(57) *Resumo:*

[Fig.]

Descrição referente à patente de invenção de HOECHST JAPAN LIMITED, alemã, industrial e comercial, com sede em 10-16, 8-cho-me, Akasaka, Minato-ku, Tokyo, Japão, (inventores: Dr. Erchard Wolf, Dr. Ulrich Gebert, Dr. Harald Furrer, Toshizo Tanaka, Masao Sakurai e Masayoshi Goto, residentes no Japão), para, "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DA XANTINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM, ÚTEIS NO TRATAMENTO DA ÚLCERA PÉPTICA".

### Descrição

#### Antecedentes da Invenção

##### (1) Âmbito da Invenção

A presente invenção refere-se à preparação de composições farmacêuticas úteis no tratamento da doença causada pela úlcera péptica. A úlcera péptica é uma ulceração da membrana mucosa do estômago e/ou do duodeno; a membrana mucosa é atacada pela acção do ácido clorídrico e da pepsina devido à sua reduzida resistência aos factores agressivos induzidas por várias causas incluindo a tensão física e psíquica.

(2) Problemas a Resolver pela Invenção

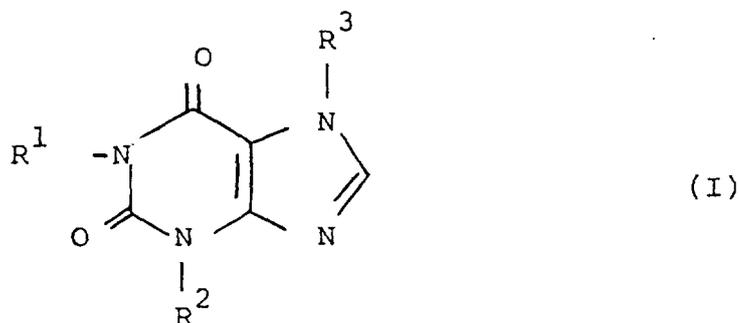
Até recentemente, utilizaram-se o bicarbonato de sódio e os compostos de alumínio para neutralizar o ácido gástrico como factor agressivo. Os medicamentos habitualmente utilizados actualmente para tratar a doença da úlcera péptica incluem anticolinérgicos, agentes gastroprotectores, medicamentos que melhoram o fluxo sanguíneo da mucosa, e antagonistas dos receptores- $H_2$ .

Os medicamentos para tratar as úlceras pépticas são administrados durante um longo período de tempo e devem ter efeitos adversos mínimos assim como uma elevada eficiência. Contudo, os medicamentos disponíveis não são necessariamente satisfatórios em segurança e eficiência. Além disso existe outro problema associado com a utilização dos medicamentos, nomeadamente, o reaparecimento da úlcera após se interromper o tratamento. Por exemplo, os antagonistas dos receptores  $H_2$  são muito eficazes no tratamento das úlceras gástricas e duodenais por inibição da secreção do ácido gástrico mas as úlceras reaparecem com elevada incidência após se interromper o tratamento com os medicamentos.

Como resultado dos estudos intensivos de procura de melhores medicamentos para o tratamento da doença da úlcera péptica, verificou-se que derivados específicos da xantina têm elevada eficiência e segurança suficiente para serem considerados novos medicamentos adequados para utilização no tratamento da doença, inclusive das irritações da mucosa gastro-intestinal produzidas por medicamentos como por exemplo agentes anti-inflamatórios não-esteroidais.

Descrição Pormenorizada da Invenção

Assim, a presente invenção refere-se a agentes terapêuticos para o tratamento da doença de úlcera péptica contendo, como ingrediente activo, pelo menos um composto com a fórmula geral I



na qual

$R^1$  e  $R^3$  são iguais ou diferentes e são cada um alquilo ( $C_1-C_8$ ), alcenilo ( $C_3-C_6$ ),  $-(CH_2)_m-CH-CH-R^4$ ,  $-(CH_2)_n-CH-R^5$ , ou

$-(CH_2)_p-C-R^6$ ,  $R^2$  é alquilo ( $C_1-C_4$ ),  $R^4$  e  $R^5$  são iguais ou

diferentes e são cada um hidrogénio ou alquilo ( $C_1-C_2$ ),  $R^6$  é alquilo ( $C_1-C_2$ ), e  $m$ ,  $n$  e  $p$  são iguais ou diferentes e são cada um 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, com a condição de que um dos grupos  $R^1$  e  $R^3$  seja  $-(CH_2)_m-CH-CH-R^4$  ou  $-(CH_2)_n-CH-R^5$

ou que  $R^3$  represente  $-(CH_2)_p-C-R^6$ .

Neste contexto, preferem-se os agentes terapêuticos que contêm pelo menos um composto com a fórmula I em que  $R^1$  e  $R^3$  representam um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 6 átomos de carbono, alilo, (W,W-1)- ou (W-1,W-2)-dihidroxialquilo com 4 a 7 átomos de carbono, (W-1)-hidroxi- ou (W-1)-oxoalquilo

cada um com 3 a 6 átomos de carbono, e  $R^2$  representa um grupo alquilo com até 3 átomos de carbono, com a condição de que um dos grupos  $R^1$  e  $R^3$  represente um grupo dihidroxi- ou hidroxialquilo descritos anteriormente ou que  $R^3$  represente o grupo oxoalquilo descrito anteriormente. Uma outra realização prática preferida desta invenção refere-se a agentes terapêuticos que contêm pelo menos um dos compostos com a fórmula I em que  $R^1$  representa um grupo alquilo ( $C_2-C_5$ ) de cadeia linear ou ramificada ou alilo,  $R^2$  representa metilo ou etilo, e  $R^3$  é 5,6-dihidroxi hexilo, 6,7-dihidroxiheptilo, 4,5-dihidroxihexilo ou 5-hidroxihexilo. Entre estes agentes terapêuticos, preferem-se por sua vez os que contêm pelo menos um dos compostos com a fórmula I em que  $R^1$  representa propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ou alilo,  $R^2$  é metilo ou etilo, e  $R^3$  representa o radical 5,6-dihidroxihexilo.

Os agentes terapêuticos são preparados levando pelo menos um composto com a fórmula I - vantajosamente em associação com pelo menos um veículo e/ou excipiente habitual - a uma forma adequada para administração.

A invenção refere-se também a novos derivados de xantina trissubstituída com a fórmula I, em que  $R^2$  é alquilo ( $C_1-C_4$ ) e ou  $R^3$  representa 5,6-dihidroxi hexilo, 5-hidroxihexilo ou 5-oxohexilo enquanto  $R^1$  representa alcenilo, (W-1)-hidroxialquilo ou (W-1)-oxoalquilo cada um com 3 a 6 átomos de carbono ou  $R^1$  representa 5-hidroxihexilo, 5,6-dihidroxihexilo ou 4,5-dihidroxihexilo enquanto  $R^3$  representa alilo, 2-hidroxi propilo ou 2-oxo propilo. Neste contexto, os compostos particularmente preferidos são aqueles em que  $R^1$  representa alcenilo, (W-1)-hidroxialquilo, ou (W-1)-oxoalquilo cada um com 3 a 6 átomos de carbono,  $R^2$  é alquilo ( $C_1-C_4$ ), e  $R^3$  representa 5,6-dihidroxihexilo. Entre os compostos mencionados em último lugar, as 1-alcenil-3-alquil-7-(5,6-dihidroxihexil)-xantinas com 3 a 6 átomos de carbono no grupo alcenilo  $R^1$

e 1 a 4 átomos de carbono no grupo alquilo  $R^2$ , tal como, por exemplo 1-alil-3-etil-7-(5,6-dihidroxi-hexil)-xantina, representam por sua vez os compostos particularmente preferidos de acordo com a fórmula I.

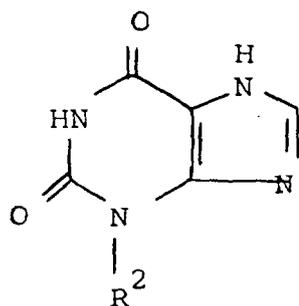
A pentoxifilina, composto com a fórmula geral I em que  $R^1$  é 5-oxohexilo e  $R^2$  e  $R^3$  são metilo, já foi referida por Vorobyev e Samsonov como apresentando efeitos anti-úlceras (Ter. Arkh. 57, 52-55, 1985). Contudo, a eficácia não é suficientemente elevada para ser um medicamento promissor para a úlcera péptica. Os compostos incluídos nesta invenção provaram ser, como descrito a seguir, muito mais eficazes do que a pentoxifilina e terem menor toxicidade, revelando serem medicamentos anti-úlceras eficazes com uma baixa incidência de efeitos laterais.

Alguns dos compostos usados como ingredientes activos nesta invenção são descritos na publicação aberta da Patente Japonesa (JP-LOP) 67687/83 (correspondente à Patente Europeia 75 850 ou também às Patentes US 4 616 020 e 4 713455). Os novos compostos são preparados por processo de rotina a partir de compostos conhecidos em analogia aos processos descritos, por exemplo na acima mencionada JP-LOP ou também no pedido internacional publicado de acordo com o Tratado de Cooperação de Patentes WO 87/00523.

Um processo conveniente é a introdução de  $R^1$  ou  $R^3$  por alquilação. A alquilação é efectuada fazendo reagir um composto com a fórmula geral I em que  $R^1$  ou  $R^3$  é hidrogénio com um agente de alquilação tal como  $R^1$ -halogéneo ou  $R^3$ -halogéneo em condições alcalinas. Os compostos em que  $R^1$  e/ou  $R^3$  é hidroxialquilo podem ser preparados pela redução do composto de oxoalquilo correspondente.

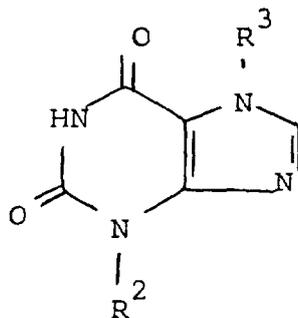
Detalhando um pouco, os novos derivados da xantina trissubstituída com a fórmula I, em que  $R^2$  é alquilo ( $C_1-C_4$ ), e ou  $R^3$  representa 5,6-dihidroxi-hexilo, 5-hidroxi-hexilo ou 5-oxo-hexilo enquanto  $R^1$  representa alcenilo, (W-1)-hidroxialquilo ou (W-1)-oxoalquilo cada com 3 a 6 átomos de carbono ou  $R^1$  representa 5-hidroxi-hexilo, 5,6-dihidroxi-hexilo ou 4,5-dihidroxi-hexilo enquanto  $R^3$  representa alilo, 2-hidroxi-propilo ou 2-oxo-propilo, são convenientemente preparados

a) fazendo reagir uma 3-alquilxantina com a fórmula II



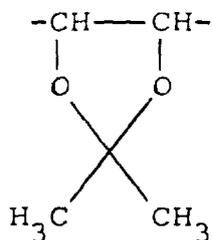
(II),

em que  $R^2$  tem a significação anterior, se desejado na presença de um agente básico ou na forma de um sal, com um agente de alquilação com a fórmula  $R^3-X$ , em que X é halogéneo ou um grupo de éster de ácido sulfónico ou éster de ácido fosfórico e  $R^3$  tem a mesma significação anterior, para se obter um composto com a fórmula III



que, preferivelmente de novo na presença de uma base ou na forma de um sal, é a seguir alquilado com o agente de alquilação  $R^1-X$ , em que X e  $R^1$  tem a significação, anterior para se obter um composto com a fórmula I, em que a in

trodução de grupos dihidroxihexilo pode ser convenientemente efectuada usando agentes alquilantes  $R^1-X$  ou  $R^3-X$  na forma protegida de isopropilideno com a fórmula



A

e a abertura hidrolítica posterior do anel 1,3-dioxolano com separação da acetona, ou

b) reduzindo um composto com a fórmula I, em que  $R^1$  e/ou  $R^3$  é um grupo oxoalquilo, por um agente redutor convencional no grupo ceto para a correspondente xantina hidroxialquilatada com a fórmula I.

Variante de processo a:

A reacção dos derivados II e III da xantina mono- e dissustituída, respectivamente, com agentes de alquilação é habitualmente efectuada num agente dispersante ou solvente que é inerte aos participantes na reacção. Os possíveis agentes dispersantes e solventes são, em particular, solventes apróticos dipolares, por exemplo formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tetrametilureia, triamida do ácido hexametilfosfórico, sulfóxido de dimetilo, acetona e butanona; contudo, também é possível usarem-se álcoois, tais como metanol, etilenoglicol e seus ésteres de mono- ou dialquilo, em que o grupo alquilo tem 1 a 4 átomos de carbono mas ambos juntos não têm mais de 5 átomos de carbono, etanol, propanol, isopropanol e os vários butanóis, hidrocarbonetos, tais como benzeno, tolueno ou xilenos; hidrocarbonetos halogenados, tais como cloreto de metileno ou clorofórmio; piridina e misturas dos solventes mencionados ou suas misturas com água.

~~CONFIDENTIAL~~

As reacções de alquilação são vantajosamente efectuadas na presença de um agente condensador básico. Os agentes adequados para isso são, por exemplo, hidróxidos, carbonatos, hidretos e alcoolatos de metais alcalinos ou de metais alcalino-terrosos, e bases orgânicas tais como triálquilaminas (por exemplo trietil ou tributilamina), hidróxidos de amónio quaternário ou de fosfónio e resinas reticuladas com opcionalmente grupos amónio ou fosfónio fixados. Contudo, os derivados da xantina podem ser também utilizados na reacção de alquilação directamente na forma dos seus sais separadamente preparados, por exemplo sais de metais alcalinos, metais alcalino-terrosos ou de amónio ou fosfónio opcionalmente substituídos. Os compostos de xantina mono- e dissustituída podem ser além disso convenientemente alquilados na presença de agentes de condensação inorgânicos acima mencionados e na forma dos seus sais de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos com o auxílio dos chamados catalisadores de transferência de fase, por exemplo aminas terciárias, sais de amónio quaternário ou de fosfónio ou éteres coroa, preferivelmente um sistema de duas fases em condições de catálise de transferência de fase. Os catalisadores de transferência de fase adequados, que são vendidos comercialmente, são, inter alia, sais de tetraalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sup>+</sup> e de metiltricoctilamónio e -fosfónio, sais de metil-, miristil-, fenil- e benziltrialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sup>+</sup> e cetiltrimetilamónio e sais de alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)<sup>+</sup> e benzil-trifenilfosfónio, provocando em regra os compostos que têm um catião que é maior e de estrutura mais simétrica serem mais eficazes.

A introdução dos radicais R<sup>1</sup> e R<sup>3</sup> pelos processos descritos anteriormente é em geral efectuada a uma temperatura reaccional entre 0°C e o ponto de ebulição do meio reaccional utilizado, preferivelmente entre 20°C e 130°C, se apropriado a pressão aumentada ou reduzida, mas usualmente à pressão atmosférica, sendo

possível que o tempo de reacção seja de menos de uma hora a várias horas.

Para a conversão das 3-alkilxantinas II nos compostos com a fórmula I com dois radicais iguais  $R^1$  e  $R^3$  (= 5-hidroxi-hexilo ou 5-oxo-hexilo), é possível efectuar-se a alquilação numa reacção única, sem separação dos produtos intermediários.

Variante do Processo b:

A redução das xantinas com a fórmula I contendo um grupo oxoalquilo na posição de  $R^1$  e/ou  $R^3$  nos correspondentes compostos de hidroxi-alquilo podem em princípio ser efectuada com metais básicos e por hidrogenação catalítica, mas o processo de escolha compreende a reacção com hidretos metálicos simples (MH), hidretos de metal complexos ( $M^1 \left[ M^2 H_n \right]_m$ ) ou hidretos organometálicos (Houben-Weyl, volume IV/1 d (1981), páginas 267-282, e volume VI/1 b (1984), páginas 141-155), que se efectuam em condições muito moderadas e com altos rendimentos. Dos numerosos hidretos de metal complexos que podem ser usados para a redução de cetonas, os reagentes mais frequentemente usados podem ser mencionados como exemplos, isto é, alanato de lítio, boranato de lítio e em particular boranato de sódio, que é mais fácil de manusear dada a sua baixa reactividade e em particular permite que a reacção seja efectuada em soluções ou suspensões alcoólicas, alcoólicas-aquosas ou puramente aquosas. Os nitrilos, tais como acetonitrilo, podem ser também usados como meios de reacção, como também como os solventes inertes habituais, tais como éteres (por exemplo éter dietílico, tetrahydrofurano ou 1,2-dimetoxietano), hidrocarbonetos e piridina. A hidrogenação, que é vantajosamente efectuada a temperaturas entre  $0^\circ C$  e o ponto de ebulição do solvente particular, mas preferivelmente à temperatura ambiente, como regra dá-se rapidamente e acaba entre alguns minutos e poucas horas.



As vias de administração possíveis dos compostos envolvidos nesta invenção são a via oral, intravenosa, subcutânea, intramuscular e rectal. A dose clínica é de 100-900 mg/60 Kg de peso corpóreo, preferivelmente 300-600 mg/60 Kg de peso corpóreo. As formas de dosagem úteis são os comprimidos, comprimidos revestidos com açúcar, pílulas, cápsulas, pós, grânulos, supositórios e injeções. Os comprimidos, comprimidos revestidos com açúcar, cápsulas e grânulos são excelentes para administração oral, as injeções para administração parentérica e os supositórios para administração rectal.

Os compostos envolvidos na presente invenção podem ser utilizados cada um como um monofármaco ou em combinação com outros agentes para o tratamento da úlcera péptica incluindo antiácidos.

Para injeções, o pó para injeções é utilizável. Neste caso, os compostos incluídos na presente invenção são dissolvidos em água contendo um ou mais excipientes adequados solúveis em água como por exemplo manitol, sacarose, lactose, maltose, glicose e frutose. Em seguida a solução é colocada no frasco ou ampola e é selado após liofilização do conteúdo.

Para administração oral, é possível uma preparação revestida anteriormente para além das formas de dosagem acima apresentadas. Neste caso, os comprimidos, grânulos, ou grânulos finos são preparados utilizando os seguintes agentes como aditivos como necessário: excipientes como por exemplo manitol, sacarose, lactose, maltose, amido, sílica, e fosfato de cálcio; lubrificantes como por exemplo talco e estearato de magnésio; ligantes como por exemplo carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, gelatina e goma arábica; e auxiliares da desintegração como por exemplo carboximetilcelulose de cálcio. Em seguida, os comprimidos, grânulos ou grânulos finos, são revestidos com uma ou mais bases entéricas com,



se necessário, um agente corante como por exemplo dióxido de titânio. As bases para revestimento entérico incluem acetato ftalato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, acetilsuccinato de hidroxipropilmetilcelulose, ftalato de álcool polivinílico, copolímeros de estireno-anidrido maleico, copolímeros de estireno-ácido maleico, copolímeros de metacrilato de metilo-ácido metacrílico, e copolímeros de acrilato de metilo-ácido metacrílico. Os grânulos de revestimento entérico ou grânulos finos são preferivelmente introduzidos em cápsulas.

As cápsulas revestidas entericamente podem ser obtidas revestindo as cápsulas produzidas por um processo convencional com um ou mais bases entéricas referidas acima ou produzindo cápsulas com apenas um revestimento entérico ou em mistura com gelatina.

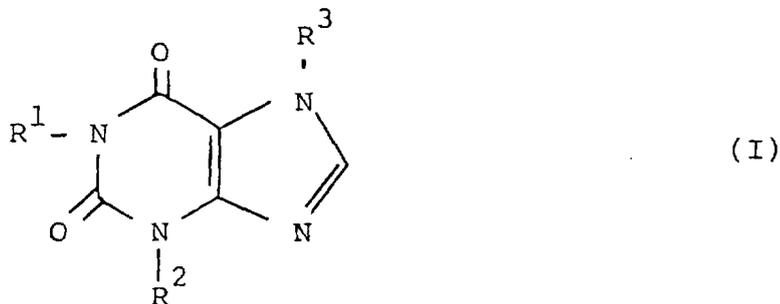
Os supositórios podem ser preparadas da forma seguinte. Os compostos incluídos nesta invenção são misturados homogeneamente com (a) uma base lipofílica como por exemplo manteiga de cacau ou gotas sólidas em várias proporções ou (b) uma base hidrofílica como por exemplo polietilenoglicol ou glicerol. A mistura contendo os compostos da presente invenção é colocada em moldes.

A proporção em peso dos ingredientes activos com a fórmula I (compostos conhecidos e novos) e o respectivo veículo ou excipiente podem variar dentro de uma gama muito grande; preferivelmente na gama de cerca de 1:100 a cerca de 100:1.

Os efeitos anti-úlceras e o perfil toxicológico dos compostos incluídos nesta invenção foram os seguintes. Os compostos ensaiados são apresentados na Tabela 1. A pentoxifilina, 1,2,3,6-tetrahydro-3,7-dimetil-1-(5-oxohexil)-purino-2,6-diona, foi utilizada como

medicamento de referência para os estudos farmacológicos.

TABELA I:  
Compostos com a fórmula I (conhecidos e novos)



Composto No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - $\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2 \\   \quad   \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$
2	CH <sub>3</sub> -CH- $\begin{array}{c}   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Do.	Do.
3	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Do.	Do.
4	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	Do.	Do.
5	CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>2</sub> - $\begin{array}{c}   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Do.	Do.
6	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	Do.	Do.
7	CH <sub>3</sub> -C-CH <sub>2</sub> $\begin{array}{c} \text{O} \end{array}$	Do.	Do.
8	CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>2</sub> - $\begin{array}{c}   \\ \text{OH} \end{array}$	Do.	Do.

TABELA I: (Continuação)

Composto Nº.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
9	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$-\text{C}_3\text{H}_7$	Do.
10	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-$	$-\text{CH}_3$	Do.
11	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	Do.	Do.
12	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_3-\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\   \quad   \\ \text{OH} \text{ OH} \end{array}$
13	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-$	Do.	$-(\text{CH}_2)_5-\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2 \\   \quad   \\ \text{OH} \text{ OH} \end{array}$
14	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}-(\text{CH}_2)_4- \\   \quad   \\ \text{OH} \text{ OH} \end{array}$	Do.	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$
15	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4-\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{OH} \end{array}$
16	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-$	Do.	Do.
17	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-$	Do.	Do.
18	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$	Do.	Do.
19	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	Do.	Do.
20	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	Do.	$-\text{CH}_2-\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{OH} \end{array}$

TABELA I: (Continuação)

Composto Nº.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
21	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-(\text{CH}_2)_4- \\   \\ \text{OH} \end{array}$	Do.	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$
22	$\text{C}_2\text{H}_5-$	Do.	$-(\text{CH}_2)_4-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_3$
23	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-(\text{CH}_2)_4- \\   \\ \text{OH} \end{array}$	Do.	$-\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_3$
24	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2 \\    \\ \text{O} \end{array}$	Do.	$-(\text{CH}_2)_4-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_3$
25 <sup>a</sup>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-(\text{CH}_2)_4- \\    \\ \text{O} \end{array}$	Do.	$-\text{CH}_3$

<sup>a</sup> Composto de referência (pentoxifilina)

1. Efeitos anti-úlceras

1.1 Efeitos protectores na úlcera gástrica induzida em ratos por restrição e tensão de imersão em água

Utilizaram-se em grupos de 5-34 ratos macho Sprague-Dawley pesando 250-300 g. Foram administrados os compostos aos animais por via oral após jejum durante a noite. A seguir, em anestesia de éter ligeira foram colocados numa câmara de restrição e mergulhados em água a 20°C durante 6 ou 7 horas. Em seguida os animais foram sacrificados e os seus estômagos foram isolados, cheios com 4 ml de uma solução de 1% de formalina durante 10 minutos, abertos ao longo da curvatura maior, e examinados para a detecção da presença de erosões gástricas. O eixo mais comprido de cada erosão induzida na secção glandular do estômago foi medida, e a soma dos comprimentos foi definida como índice de ulceração. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 2.

TABELA II:

Efeito protector na úlcera gástrica induzida pela tensão em ratos

Composto	Dose (mg/Kg, po)	Nº. de animais	Índice de ulceração (mm)	Inibição (%)
Controle (Água destilada)	0	24	19.7 <sup>±</sup> 2.9	-
1	10	5	2.7 <sup>±</sup> 0.9* *	86.3
3	10	5	6.0 <sup>±</sup> 1.9* *	69.6
15	10	5	2.2 <sup>±</sup> 0.9* *	88.9
18	10	5	15.3 <sup>±</sup> 2.1	22.3
20	10	5	6.9 <sup>±</sup> 2.1*	65.0
22	10	5	8.0 <sup>±</sup> 4.2	59.0
23	10	5	15.8 <sup>±</sup> 4.6	19.8
24	10	5	10.3 <sup>±</sup> 3.5	47.7

TABELA II: (Continuação)

Composto	Dose (mg/Kg, po)	Nº de animais	Índice de ulceração (mm)	Inibição (%)
25 <sup>a</sup>	10	5	17.2 <sup>±</sup> 5.6	12.7
Controle (Água des- tilada)	0	34	26.2 <sup>±</sup> 1.6	-
2	10	5	11.5 <sup>±</sup> 2.1* *	56.0
4	10	5	9.2 <sup>±</sup> 1.9* *	64.7
5	10	5	7.1 <sup>±</sup> 1.8* *	72.9
6	10	5	7.0 <sup>±</sup> 0.9* *	73.2
7	10	5	20.4 <sup>±</sup> 4.1*	21.9
8	10	5	20.7 <sup>±</sup> 4.6	21.0
9	10	5	20.2 <sup>±</sup> 5.8	22.9
10	10	5	4.5 <sup>±</sup> 1.4* *	82.8
11	10	6	13.8 <sup>±</sup> 1.7*	47.4
12	10	5	4.2 <sup>±</sup> 0.8* *	83.5
13	10	5	8.9 <sup>±</sup> 2.1*	66.0
14	10	5	10.4 <sup>±</sup> 1.9* *	60.2
16	10	5	10.6 <sup>±</sup> 0.9* *	59.4
19	10	5	15.0 <sup>±</sup> 2.4*	42.8
21	10	5	13.4 <sup>±</sup> 3.2* *	48.9

<sup>a</sup> Composto de referência (pentoxifilina)

\* \* P < 0.01, \* P < 0.05

Cada valor representa a média <sup>±</sup> E.P.

### 1.2 Efeito protector na úlcera gástrica induzida por etanol em ratos

Utilizaram-se ratos machos Sprague-Dawley pesando 250-300 g em grupos de 5-24. Após jejum durante a noite, os animais foram tratados oralmente com os

compostos. Passados 30 minutos receberam oralmente etanol absoluto (1 ml/corpo) e foram sacrificados após 60 minutos. Removeu-se o estômago e examinou-se para a determinação das erosões. O índice de ulceração foi obtido do mesmo modo do referido em 1:1. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 3.

TABELA III:  
Efeito protector na úlcera gástrica induzida  
por etanol em ratos

Composto	Dose (mg/Kg, po)	Nº. de animais,	Índice de úlceras	Inibição (%)
-----				
controle (Água destilada)	0	24	111.6 <sup>±</sup> 10.4	-
2	10	5	6.7 <sup>±</sup> 2.8* *	94.0
4	10	5	15.6 <sup>±</sup> 5.8* *	86.0
6	10	5	10.7 <sup>±</sup> 1.4* *	90.4
10	10	5	1.1 <sup>±</sup> 0.5* *	99.0
13	10	5	5.0 <sup>±</sup> 2.2* *	95.5
16	10	5	4.1 <sup>±</sup> 0.8* *	96.3
-----				
controle (Água destilada)	0	21	164.7 <sup>±</sup> 19.4	-
1	10	5	6.7 <sup>±</sup> 2.1* *	95.8
3	10	5	5.3 <sup>±</sup> 3.2* *	96.8
25 <sup>a</sup>	10	5	34.9 <sup>±</sup> 10.9* *	78.8
-----				
controle (10% EtOH)	0	13	118.8 <sup>±</sup> 9.6	-
17	10	5	13.4 <sup>±</sup> 5.2* *	88.7

<sup>a</sup> Composto de referência (pentoxifilina)

\* \* p<0.01

Cada valor representa a média  $\pm$  E.P.

## 2. Perfil toxicológico

Os valores de LD<sub>50</sub> dos compostos da presente invenção foram determinados após injeção intravenosa ou administração intraperitoneal a ratos para o ensaio de toxicidade aguda. Os estudos foram efectuados utilizando ratos macho e fêmea NMRI (n=3/grupo) com um peso corporeo entre 19-21 g. A substância de ensaio foi dissolvida num volume duplo de água destilada ou numa suspensão a 1% de carboximetilo celulose de sódio para administração, e os animais foram observados durante 7 dias. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 4.

TABELA IV:

Toxicidade aguda intravenosa ou intraperitoneal dos compostos envolvidos na presente invenção em ratos

Composto	LD <sub>50</sub> (mg/Kg)
1	254.0 <sup>a</sup>
4	>200.0
5	>200.0
6	>200.0
7	>200.0
8	>200.0
9	>200.0
10	147.0 <sup>a</sup>
11	>200.0
12	>200.0
13	200.0-400.0
14	300.0-600.0 <sup>b</sup>
15	123.0 <sup>a</sup>
16	100.0-200.0
17	500.0-1000.0 <sup>b</sup>
18	250.0-500.0 <sup>b</sup>

TABELA IV: (Continuação)

Composto	LD <sub>50</sub> (mg/Kg)
19	>200.0
20	>200.0
21	100.0-200.0
22	200.0-400.0 <sup>b</sup>
23	>200.0
24	>200.0
25	>209.0 <sup>a</sup>

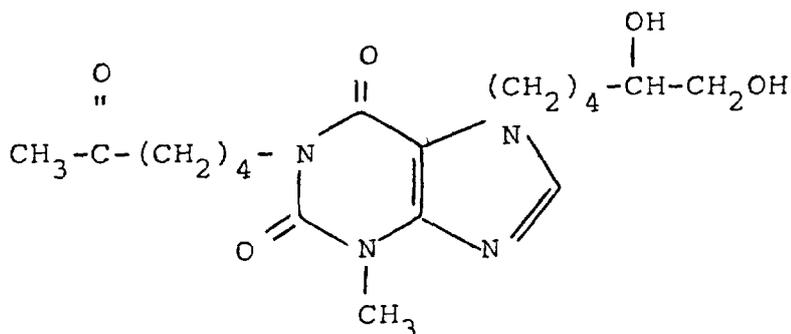
<sup>a</sup> Os valores de LD<sub>50</sub> foram obtidos pelo método de Litchfield-Wilcoxon utilizando 10 ratos/dose.

<sup>b</sup> Administração intraperitoneal

Os exemplos da invenção são os seguintes:

A) Exemplos de Preparação (para os novos compostos com a fórmula I)

1) Preparação da 7-(5,6-dihidroxi-hexil)-3-metil-1-(5-oxo-hexil)-xantina (Composto 11)



Agitaram-se durante 8 horas a uma temperatura interna de 120°C 29,6 g de 7-(5,6-isopropilidenedioxihexil)-3-metilxantina, 13 g de carbonato de potássio, e 12,8 g de 1-clorohexano-5-ona em 140 ml de dime

tilformamida. Após remoção do solvente a pressão reduzi-  
da, retomou-se o resíduo com cloreto de metileno e lavou-  
-se com solução diluída de hidróxido de sódio e a fase neu-  
tralizada e seca de cloreto de metileno foi evaporada.  
Aqueceu-se o resíduo em 400 ml de ácido sulfúrico a pH 0,5  
durante 2 horas a 100°C. Após se arrefecer, neutralizou-  
-se a mistura com solução diluída de hidróxido de sódio e  
evaporou-se a pressão reduzida, retomou-se o resíduo com  
cloreto de metileno, e lavou-se a solução resultante com  
solução diluída de hidróxido de sódio e com água, secou-  
-se e evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o  
produto bruto por cromatografia de coluna em gel de síli-  
ca (fase móvel: cloreto de metileno/metanol, proporção em  
volume 8:3) e posterior recristalização de cloreto de me-  
tileno/éter dietílico.

Rendimento: 19.3 g (55.3 % do teórico)

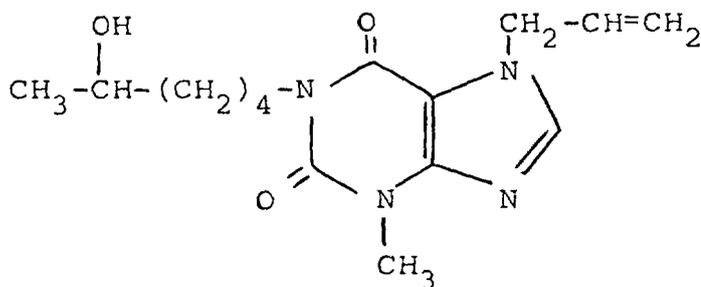
ponto de fusão: 93 - 94°C

C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (PM = 380.45)

Análise: calculada: C 56.83% H 7.42% N 14.73%

determinada: C 57.06% H 7.39% N 14.75%

2) Preparação da 7-alil-1-(5-hidrohexil)-3-metilxantina  
(Composto 21)



A 11,8 g de 7-alil-3-metil-1-(5-oxi-  
hexil)-xantina (preparada por alquilação da 7-alil-3-me-  
tilxantina com 1-clorohexano-5-ona em dimetilformamida na  
presença de carbonato de sódio a 100°C durante 5 horas;  
ponto de fusão: 71°C), dissolvidos em 200 ml de etanol,

~~SECRET~~

adicionaram-se lentamente com agitação 1,5 g de borohidreto de sódio a uma temperatura máxima de 30°C. Após se agitar à temperatura ambiente durante 6 horas evaporou-se a mistura a pressão reduzida. O resíduo foi processado com extracção com solução diluída de hidróxido de sódio e com cloreto de metileno. As fases combinadas de cloreto de metileno foram lavadas com água, secas e evaporadas a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por meio de cromatografia em gel de sílica (fase móvel: cloreto de metileno/etanol/solução de amoníaco (28%), proporção em volume 8:2:0,2) e por recristalização de cloreto de metileno/éter dietílico.

Rendimento: 7.8 g (65.5% do teórico)

ponto de fusão: 86°C

$C_{15}H_{22}N_4O_3$  (PM = 306.37)

Análise: calculada: C 58.81% H 7.24% N 18.29%

determinada: C 58.99% H 7.38% N 18.39%

De modo análogo ao do Exemplo 1 ou 2 obtiveram-se os seguintes compostos:

3) 1-Alil-3-etil-7-(5,6-dihidroxi-hexil)-xantina (Composto 6)

Preparou-se este composto como descrito no Exemplo 1, partindo de 20,2 g de 3-etil-7-(5,6-isopropilidenedioxihexil)-xantina e 7,5 g de brometo de alilo.

Rendimento: 10.5 g (52% do teórico)

ponto de fusão: 91°C

$C_{16}H_{24}N_4O_4$  (PM = 336.39)

Análise: calculada: C 57.13% H 7.19% N 16.66%

determinada: C 57.02% H 7.20% N 16.62%

4) 3-Etil-7-(5,6-dihidroxi-hexil)-1-(2-oxopropil)-xantina (Composto 7)

Preparou-se este composto partindo de 3-etil-7-(5,6-isopropilidenedioxihexil)-xantina e

cloroacetona de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1.

$C_{16}H_{24}N_4O_5$  (PM = 352.39)

Ponto de fusão: 101 - 103°C

5) 3-Etil-7-(5,6-dihidroxi-hexil)-1-(2-hidroxi-propil)-xantina (Composto 8)

Preparou-se este composto partindo do Composto 7 por redução do grupo oxopropilo de acordo com o processo descrito no Exemplo 2, ou por alquilação da 3-etil-7-(5,6-isopropilidenedioxi-hexil)-xantina com 1-cloro-propano-2-ol de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1.

$C_{16}H_{26}N_4O_5$  (PM = 354.41)

ponto de fusão: 118 - 123°C.

6) 7-(5,6-Dihidroxi-hexil)-1-(5-oxo-hexil)-3-n-propil-xantina (Composto 9)

Este composto foi preparado de acordo com o Exemplo 1, partindo de 41,5 g de 7-(5,6-isopropilidenedioxi-hexil)-3-propil-xantina e 16,8 g de 1-cloro-hexano-5-ona.

Rendimento 29.5 g (61% do teórico)

ponto de fusão: 80 - 82°C

$C_{20}H_{32}N_4O_5$  (PM = 408.50)

Análise: calculada: C 58.80% H 7.90% N 13.72%

determinada: C 58.71% H 7.81% N 13.85%

7) 1-Alil-7-(5-hidroxi-hexil)-3-metil-xantina (Composto 18)

Preparou-se este composto partindo de 7-(5-hidroxi-hexil)-3-metil-xantina por alquilação com brometo de alilo em dimetilformamida na presença de carbonato de potássio como descrito no Exemplo 1; contudo, sem o tratamento com ácido sulfúrico.

$C_{15}H_{22}N_4O_3$  (PM = 306.37)  
ponto de fusão: 57 - 58°C

8) 7-(5-Hidroxi-hexil)-3-metil-1-(2-oxopropil)-xantina  
(Composto 19)

Preparou-se este composto por alquilação de 7-(5-hidroxi-hexil)-3-metilxantina com cloroacetona de acordo com o processo descrito no Exemplo 1; contudo, sem o tratamento com ácido sulfúrico.

$C_{15}H_{22}N_4O_4$  (PM = 322.37)  
ponto de fusão: 97 - 98°C

9) 1-(5-Hidroxi-hexil)-3-metil-7-(2-oxopropil)-xantina  
(Composto 23)

Este composto foi preparado a partir de 3-metil-7-(2-oxopropil)-xantina por alquilação com 1-clorohexano-5-ol como descrito no Exemplo 1; contudo, sem o tratamento com ácido sulfúrico.

$C_{15}H_{22}N_4O_4$  (PM = 322.37)  
ponto de fusão: 139 - 141°C

10) 3-Metil-7-(5-oxohexil)-1-(2-oxopropil)-xantina (Composto 24)

Este composto foi preparado por alquilação de 3-metil-7-(5-oxohexil)-xantina com cloroacetona em dimetilformamida na presença de carbonato de potássio a 100°C durante 1,5 horas.

$C_{15}H_{20}N_4O_4$  (PM = 320.35)  
ponto de fusão: 105 - 106°C

B) Agentes terapêuticos

Preparou-se uma preparação injetável da forma seguinte. Adicionaram-se o Composto 1

(20 g) e cloreto de sódio (16 g) a água destilada para injeções para perfazer 2000 ml. Filtrou-se a solução através de um filtro de Millipore de 0,22  $\mu$ m e dividiu-se em 5 ml em ampolas de 5 ml, que foram seladas e esterilizadas num autoclave.

Prepararam-se comprimidos contendo cada um 115 mg do Composto 1 por um processo convencional a partir de uma mistura de 500 g do Composto 1 com 250 g de lactose, 150 g de amido de milho, 150 g de carboximetilcelulose de cálcio, 42 g de talco, 5 g de estearato de magnésio, e 3 g de sílica. Revestiram-se os comprimidos com uma suspensão contendo 500 ml de água, 40 g de hidroxipropilmetilcelulose, 2 g de polietilenoglicol com o peso molecular médio de 6000, 3,5 g de dióxido de titânio e 3 g de talco.

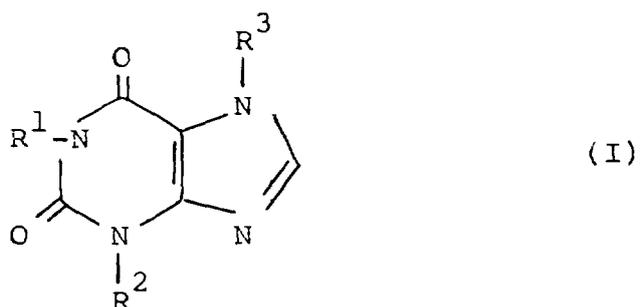
#### Efeitos da Invenção

Como revelado pelos estudos acima descritos, os compostos da presente invenção possuem efeitos potentes anti-úlceras e uma baixa toxicidade. Por exemplo, o Composto 1 é (a) 6 a 7 vezes mais eficaz do que o Composto de Comparação 25 no tratamento de úlceras gástricas induzidas pela tensão e tem (b) baixa toxicidade. Os compostos da presente invenção diferentes do Composto 1 têm também efeitos anti-úlceras mais potentes do que os do Composto 25.

## REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de um agente terapêutico para o tratamento da úlcera péptica, incluindo irritações da mucosa gastro-intestinal produzidas por medicamentos tais como agentes antiinflamatórios não-esteróides, caracterizado por se incorporar, como ingrediente activo, pelo menos um composto com a fórmula geral



na qual  $R^1$  e  $R^3$  são iguais ou diferentes e são cada um alquilo ( $C_1-C_8$ ), alcenilo ( $C_3-C_6$ ),  $-(CH_2)_m-CH-CH-R^4$ ,  $-(CH_2)_n-$

$\begin{array}{c} | \quad | \\ OH \quad OH \end{array}$

$-CH-R^5$  ou  $-(CH_2)_p-C-R^6$ ;  $R^2$  é alquilo ( $C_1-C_4$ );  $R^4$  e  $R^5$

$\begin{array}{c} | \\ OH \end{array}$ 
 $\begin{array}{c} || \\ O \end{array}$

são iguais ou diferentes e são cada um hidrogénio ou alquilo ( $C_1-C_2$ );  $R^6$  é alquilo ( $C_1-C_2$ ), e m, n e p são iguais ou diferentes e são cada um 1, 2, 3, 4, 5 e 6, com a condição de um dos grupos  $R^1$  e  $R^3$  ser  $-(CH_2)_m-CH-CHR^4$  ou  $-(CH_2)_n-$

$\begin{array}{c} | \quad | \\ OH \quad OH \end{array}$

$-CH-R^5$  ou que  $R^5$  representa  $-(CH_2)_p-C-R^6$ , numa forma ade

$\begin{array}{c} | \\ OH \end{array}$ 
 $\begin{array}{c} || \\ O \end{array}$

quada para administração.

~~\_\_\_\_\_~~  
- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por na fórmula I,  $R^1$  e  $R^3$  representarem um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 6 átomos de carbono, alilo, (W,W-1)- ou (W-1, W-2)-dihidroxialquilo com 4 a 7 átomos de carbono, (W-1)-hidroxi ou (W-1)-oxoalquilo cada um com 3 a 6 átomos de carbono, e  $R^2$  representa um grupo alquilo com até 3 átomos de carbono, com a condição de um dos grupos  $R^1$  e  $R^3$  representar um dos grupos dihidroxi- ou hidroxialquilo acima descritos ou  $R^3$  representar o grupo oxoalquilo descrito anteriormente.

- 3ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 e 2, caracterizado por na fórmula I,  $R^1$  representar alquilo ( $C_2-C_5$ ) ou alilo de cadeia linear ou ramificada,  $R^2$  representar metilo ou etilo, e  $R^3$  ser 5,6-dihidroxihexilo, 6,7-dihidroxiheptilo, 4,5-dihidroxihexilo ou 5-hidroxihexilo.

- 4ª -

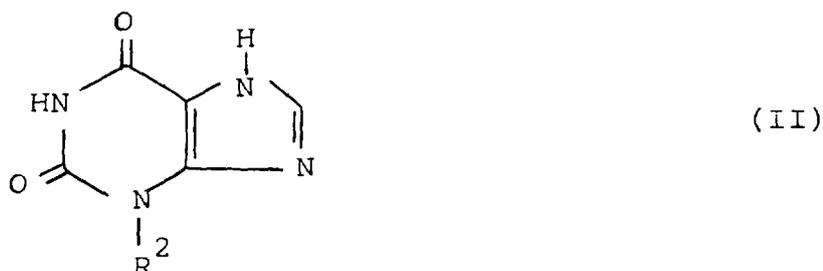
Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1, 2 e 3, caracterizado por na fórmula I,  $R^1$  representar propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ou alilo,  $R^2$  ser metilo ou etilo, e  $R^3$  representar um radical 5,6-dihidroxihexilo.

- 5ª -

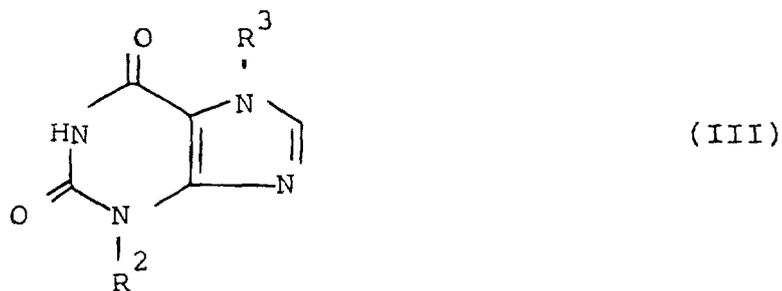
Processo para a preparação de derivados de xantina trissubstituída com a fórmula I, na qual  $R^2$  é alquilo ( $C_1-C_4$ ), e  $R^3$  representa 5,6-dihidroxihexilo, 5-hidroxihexilo ou 5-oxohexilo enquanto que  $R^1$  represen-

ta alcenilo, (W-1)-hidroxihexilo ou (W-1)-oxoalquilo cada um com 3 a 6 átomos de carbono ou  $R^1$  representa 5-hidroxi hexilo, 5,6-dihidroxihexilo ou 4,5-dihidroxihexilo enquanto que  $R^3$  representa alilo, 2-hidroxipropilo ou 2-oxopropilo, caracterizado por:

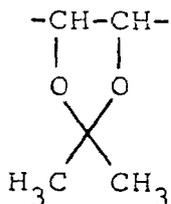
a) fazer-se reagir uma 3-alkuilxantina com a fórmula II



na qual  $R^2$  tem a mesma significação anterior, se desejado na presença de um agente básico ou na forma de um sal, com um agente alkuilante com a fórmula  $R^3-X$ , em que X é halogéneo ou um grupo de éster de ácido sulfónico ou éster de ácido fosfórico e  $R^3$  tem a mesma significação anterior, para se obter um composto com a fórmula III



que, de novo preferivelmente na presença de uma base ou na forma de um sal, é em seguida alkuilado com um agente alkuilante  $R^1-X$ , em que X e  $R^1$  têm a mesma significação anterior, para se obter um composto com a fórmula I, em que a introdução dos grupos dihidroxihexilo pode ser também convenientemente efectuada utilizando os agentes alkuilantes  $R^1-X$  ou  $R^3-X$  na forma de isopropilideno protegido com a fórmula



e posterior abertura hidrolítica do anel de 1,3-dioxolano com separação de acetona, ou

b) reduzir-se um composto com a fórmula I, em que R<sup>1</sup> e/ou R<sup>3</sup> é um grupo oxoalquilo, por um agente redutor convencional no grupo ceto para a xantina hidroxialquilada correspondente com a fórmula I.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por se obter nomeadamente um composto com a fórmula I, em que R<sup>1</sup> representa alcenilo, (W-1)-hidroxialquilo ou (W-1)-oxoalquilo cada um com 3 a 6 átomos de carbono, R<sup>2</sup> é alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) e R<sup>3</sup> representa 5,6-dihidroxihexilo.

- 7ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 5 e 6, caracterizado por se obter nomeadamente um composto com a fórmula I, em que R<sup>1</sup> representa alcenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>2</sup> é alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), e R<sup>3</sup> representa 5,6-dihidroxihexilo.

- 8ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 5, 6 e 7, caracterizado por se obter nomeadamente o composto com a fórmula I, 1-alil-3-etil-7-(5,6-dihidroxihexil)-xantina.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado no Japão em 19 de Fevereiro de 1988, sob o nº. Sho-63-35484.

Lisboa, 17 de Fevereiro de 1989.

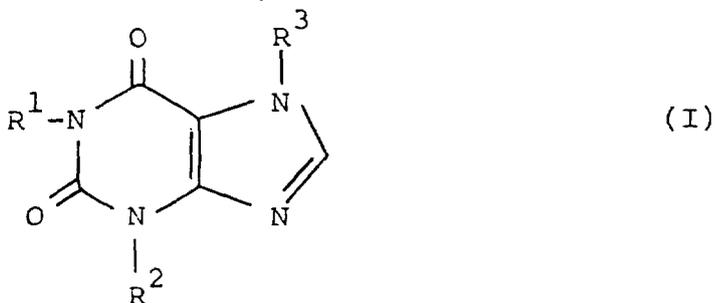
AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL.

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

## R E S U M O

### "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DA XANTINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM, ÚTEIS NO TRATAMENTO DA ÚLCERA PÉPTICA"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um agente terapêutico para o tratamento da úlcera péptica, incluindo irritações da mucosa gastro-intestinal produzidas por medicamentos tais como agentes antiinflamatórios não-esteróides, que compreende incorporar-se como ingrediente activo, pelo menos um composto com a fórmula geral



na qual  $R^1$  e  $R^3$  são iguais ou diferentes e são cada um alquilo ( $C_1-C_8$ ), alcenilo ( $C_3-C_6$ ),  $-(CH_2)_m-\underset{\substack{| \\ OH}}{CH}-\underset{\substack{| \\ OH}}{CH}-R^4$ ,  $-(CH_2)_n-\underset{\substack{| \\ OH}}{CH}-R^5$ , ou  $-(CH_2)_p-\underset{\substack{|| \\ O}}{C}-R^6$ ;  $R^2$  é alquilo ( $C_1-C_4$ ),  $R^4$  e  $R^5$

são iguais ou diferentes e são cada um hidrogénio ou alquilo ( $C_1-C_2$ ),  $R^6$  é alquilo ( $C_1-C_2$ ), e  $m$ ,  $n$  e  $p$  são iguais ou diferentes e são cada um 1, 2, 3, 4, 5 e 6, com a condição de um dos grupos  $R^1$  e  $R^3$  ser  $-(CH_2)_m-\underset{\substack{| \\ OH}}{CH}-\underset{\substack{| \\ OH}}{CH}-R^4$  ou

$-(CH_2)_n-\underset{\substack{| \\ OH}}{CH}-R^5$  ou que  $R^5$  representa  $-(CH_2)_p-\underset{\substack{|| \\ O}}{C}-R^6$ , numa

forma adequada para administração.