



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0502016-6 B1



(22) Data do Depósito: 03/06/2005

(45) Data de Concessão: 04/06/2019

(54) Título: COMPOSTO UREÍDICOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E SEU USO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS

(51) Int.Cl.: C07D 491/056; A61K 31/4741; A61P 29/00.

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO - UFRJ.

(72) Inventor(es): ELIEZER JESUS DE LACERDA BARREIRO; LÍDIA MOREIRA LIMA; FÁTIMA MEDEIROS DE CARVALHO; LUIS EDUARDO MENEZES QUINTAS; ALEXANDRE LÉGORA MACHADO; VERA LÚCIA GONCALVES KOATZ; CARLOS ALBERTO MANSSOUR FRAGA; GILBERTO MARCELO SPERÂNDIO DA SILVA.

(57) Resumo: "COMPOSTOS UREÍDICOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E SEU USO No TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS". A presente invenção relata derivados 6-N-alquil e/ou 6-N-aril ureias [1,3] dioxolo[5,4-g]quinolina-7-carboxilato de etila funcionalizados (3a-z, 4a-z); e congêneres (5a-z), de fórmula geral (I, II, III e IV), úteis no tratamento e/ou prevenção de doenças de origem inflamatória, tais como quadros inflamatórios, propriamente ditos, agudos ou crônicos, diferentes tipos de artrite, asma, doença de Crohn e diabetes mellitus do tipo I, entre outras. Esses derivados possuem a capacidade de modular o processo inflamatório atuando em nível da proteína cinase ativada por mitógeno p-38 (MAPK-p38). Ademais, os derivados da presente invenção apresentam expressivas propriedades antiinflamatórias aferidas em modelos in vivo. A presente invenção também revela processos para a produção de tais derivados e composições farmacêuticas contendo os mesmos.

Relatório Descritivo

COMPOSTOS UREÍDICOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E SEU USO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS

5

Campo da Invenção

A presente invenção é relacionada a derivados 6-N-alkil e/ou 6-N-aril ureias [1,3]dioxolo[5,4-g]quinolina-7-carboxilato de etila funcionalizados (**3a-z**, **4a-z**); e congêneres (**5a-z**). Ainda mais particularmente, a presente invenção relaciona-se com os derivados 6-fenilureia-[1,3]dioxolo[5,4-g]quinolina-7-carboxilato de etila (**LASSBio-948**), 6-(4-bromofenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-g]quinolina-7-carboxilato de etila (**LASSBio-947**), 6-(4-clorofenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-g]quinolina-7-carboxilato de etila (**LASSBio-949**), 6-cicloexilureia-[1,3]dioxolo[5,4-g]quinolina-7-carboxilato de etila (**LASSBio-998**) e seus isómeros e regioisômeros, a processos para sua preparação, a composições farmacêuticas contendo os mesmos, e a seu emprego como agente terapêutico para o tratamento de doenças de origem inflamatória, a exemplo das diferentes formas de artrite, osteoartrite, asma, doença de Crohn e COPD (*chronic obstructive pulmonar disease*).

20

Antecedentes da Invenção

Diversos membros da família das proteínas cinases já foram identificados até o momento. Estas enzimas catalizam a reação de fosforilação de diferentes substratos, desempenhando funções primordiais em praticamente todas as etapas da vida celular. Considerando que cerca de 1/3 das proteínas conhecidas em mamíferos contém fosfato ligado covalentemente, qualquer alteração no funcionamento dessas proteínas pode gerar respostas celulares inadequadas, contribuindo para o desenvolvimento de patologias tais como diabetes, câncer, artrite reumatóide, entre outras [Cohen, P., J. Biol. Chem., 1999, 3, 459].

30

Dentre as proteínas cinases estão as ativadas por mitógeno (*mitogen-activated protein kinase*, **MAPK**), pertencentes a família das Serino-Treonina cinases que incluem a cinase regulada por sinais extracelulares (*extra-cellular signal regulated kinase-2*, **ERKs**), a cinase amino-terminal da junção c (*c-jun amino terminal kinase*, **JNKs**) e a proteína p38 ativada por mitógeno (*mitogen-activated protein kinase p38*, **MAPK p38**). Essas cinases possuem 60-70% de homologia entre si e caracterizam-se pela presença da sequência Thr-Xaa-Tyr no sítio de ativação, podendo dessa maneira ser duplamente fosforiladas nos resíduos dos aminoácidos treonina e tirosina por MAPK cinases (MKK) em resposta a estímulos extracelulares [Muzio, M. *et al.*, *Science*, **1997**, 278, 1612].

A ativação das MAPK-p38 ocorre em resposta ao choque osmótico, calor, luz ultravioleta, a agentes patogênicos como lipolissacarídeos de bactérias gram-negativas (LPS) e a diferentes interleucinas (IL) como a IL-1, IL-2, IL-7, IL-17, IL-18, as citocinas como o fator de transformação do crescimento $\square$ (TGF- β) e o fator de necrose tumoral $\square$ (TNF- α). Uma vez ativada, a MAPK-p38 atua promovendo a ativação de outras cinases, de fatores de transcrição nuclear responsáveis pela expressão de citocinas pró-inflamatórias, de moléculas de adesão e de proteínas citoplasmáticas [Clark, A.R, *et al.*, *FEBS Letters*, **2003**, 546].

Atualmente, são conhecidos quatro membros da família das MAPK-p38: designados pelas letras α , β , γ e δ . Essas isoformas diferem quanto à distribuição tecidual, ativação de outras cinases e fosforilação de substratos [Lee, J. C. *et al.*, *Nature*, **1994**, 372, 739].

O grau de homologia da p38 α em relação a p38 β , p38 γ e p38 δ é de 75, 62, e 64%, respectivamente. Embora a expressão da p38 α e das cinases relacionadas possa variar, essa enzima é predominantemente expressa em células envolvidas com a resposta inflamatória e imunomoduladora do organismo [Lee, J. C. *et al.*, *Nature*, **1994**, 372, 739], justificando seu papel central no desenvolvimento de patologias de origem inflamatória.

A MAPK-p38 α está envolvida nos eventos celulares em resposta ao LPS que induzem adesão celular e podem levar a ativação de fatores de transcrição nuclear com conseqüente síntese de TNF- α e IL-1 β [Reingeaud, J. *et. al.*, *Mol. Cell. Biol.* **1995**, 16, 1247]. A ação biológica dessas citocinas pode ser atribuída a capacidade de ativar o fator de transcrição nuclear κ B (NF κ B), contribuindo assim para a orquestração da resposta inflamatória [Baeuerle, P. A. e Baltimore, D, *Cell*, **1996**, 87, 13].

Devido ao papel central desempenhado nas diferentes etapas do processo inflamatório, a atividade da MAPK-p38 tem sido relacionada a diversas patogenias, dentre as quais é importante ressaltar a artrite reumatóide [Kumar, S. *et. al.*, *Nature Drug Discovery* **2003**, 2, 717]. No desenvolvimento do processo inflamatório da artrite reumatóide a presença de um grande número de células mononucleares na sinóvia está intimamente relacionada ao grau de patogenia da doença. Os macrófagos na sinóvia reumatóide têm uma alta concentração de MAPK-p38 ativadas com conseqüente produção de TNF- α e IL-1 β , citocinas essenciais no desenvolvimento da patogenia.

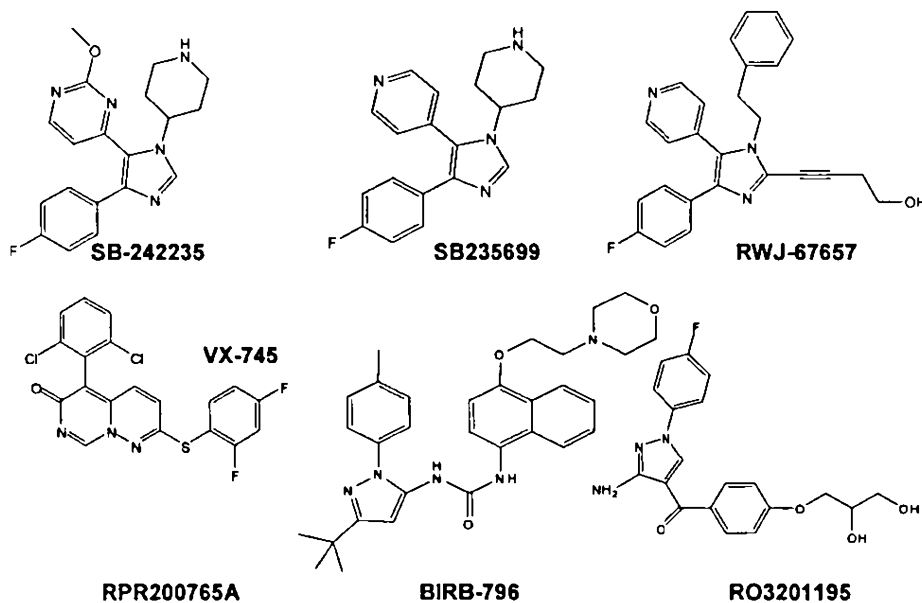
A constatação de que a MAPK-p38 desempenhava um papel chave nos processos inflamatórios fez com que a inibição da enzima se tornasse uma atraente estratégia terapêutica para o tratamento de diferentes condições patológicas de origem inflamatória.

O primeiro protótipo sintético capaz de inibir seletivamente a MAPK-p38 foi o derivado piridinil imidazólico SFK-86002 [Lee, J. C. *et. al.*, *Int. J. Immunopharmacol.* **1988**, 10, 835; Lee, J. C. *et al. Ann. NY Acad. Sci.* **1993**, 696, 149], que posteriormente foi substituído pelo derivado 2,4,5-triaril imidazólico SB-203580 [Gallagher, T. F. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 1171], ambos utilizados como ferramenta farmacológica na pesquisa de novos alvos moleculares envolvendo a regulação de citocinas.

Diversas patentes descrevem inibidores de MAP kinase, e algumas descrevem inibidores de p38 MAP Kinase. Podemos citar diversas, como WO 95/09851, WO 97/16442, WO 98/06715, WO 98/07425, WO 98/56377, WO

99/01136, WO 00/01688, WO 00/07991, WO 00/06563, WO 00/12074, WO 01/29041, WO 01/62731, WO 01/05744, WO 04/089929, WO 04/016267.

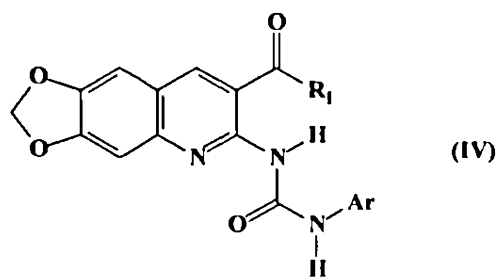
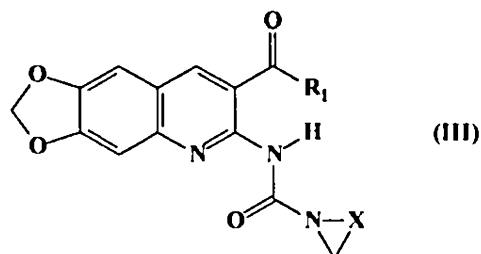
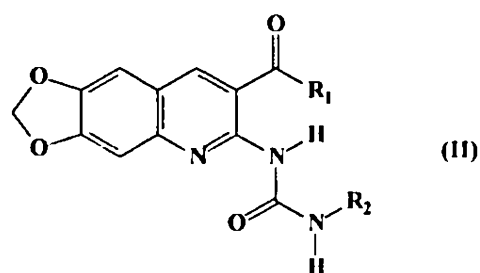
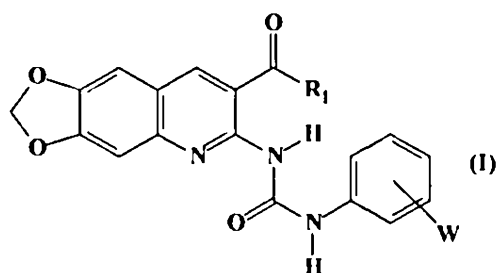
Atualmente vários inibidores da MAPK-p38 encontram-se em fases de estudos clínicos [Jessie M. *et. al.*, *TRENDS in Pharm. Sciences*, **2002**, 23, 40] e alguns exemplos estão ilustrados abaixo.



Sumário da Invenção

É um objeto da presente invenção proporcionar alternativas para o tratamento e prevenção de doenças inflamatórias e/ou de origem inflamatória, em especial, diferentes formas de artrite, osteoartrite, asma entre outras. Em um aspecto da invenção, as principais limitações e as complicações associadas à terapia medicamentosa, usualmente empregada no tratamento de patologias inflamatórias, seriam contornadas ou minimizadas com o uso de derivados ureídicos, que atuam como inibidores da MAPK-p38 e/ou inibidores da ativação de NF κ B

6- É um adicional objeto da presente invenção um derivado fórmula geral (I) e/ou (II) e/ou (III) e/ou (IV) abaixo:



onde:

R_1 corresponde a OCH_3 ou OCH_2CH_3 ou OPh ou OBn ou NH_2 ou $NHCH_3$ ou $NHNH_2$;

$W =$ (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)-F ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)-Cl ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)-Br ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)- CH_3 ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)- CH_2CH_3 ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)- CF_3 ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)- OCH_3 ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)- OCF_3 ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)- (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)- NO_2 ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)- NH_2 ; (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)- $NHCH_3$ ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)- $NHCOCH_3$ ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)- $NHSO_2CH_3$;

R_2 CH_3 ou CH_2CH_3 ou $(CH_2)_2CH_3$ ou $(CH_2)_3CH_3$ ou $(CH_2)_4CH_3$ ou $(CH_2)_5CH_3$ ou $CH(CH_3)_2$ ou $C(CH_3)_3$ ou ciclopropila, ou ciclopentila ou cicloexila ou cicloeptila;

Ar corresponde a 2-Py ou 3-Py ou 4-Py ou 2-tiofeno ou 2-furano ou 2-pirrola ou 1-naftil ou 2-naftil ou quinolina, ou quinoxalina ou oxazol ou tiazol ou tiadiazol, oxadiazol ou pirimidina ou triazol ou imidazol;

É um adicional objeto da presente invenção um processo de preparação de derivados ureídicos. Mais especificamente, tal processo compreende etapas sintéticas como: substituição eletrofílica aromática regioseletiva; condensação

do tipo aldólica com cianoacetato de etila; redução seguida de ciclização através de adição nucleofílica intramolecular; condensação (intermediário amino com isocianatos funcionalizados); interconversão de grupamentos funcionais

5 É um adicional objeto da presente invenção a preparação de composições farmacêuticas contendo os derivados ureídicos e seu uso no tratamento de doenças e condições patológicas inflamatórias. Mais especificamente, tais composições farmacêuticas são capazes de inibir a p38 MAP-Kinase e/ou inibir a ativação de NFκB.

10

Descrição das Figuras

Figura 1: Gênese dos novos derivados (**3a-z**; **4a-z**; **5a-z**), desenhados a partir dos protótipos (GK00687, **1**) e (**2**)

15 **Figura 2:** Valores de pIC₅₀ propostos para os alguns dos derivados ureídicos planejados como inibidores da MAPK-p38, comparativos aos valores de pIC₅₀ dos protótipos GK 00687 e SB 203580, a partir do modelo de CoMFA

20 **Figura 3:** Efeito de LASSBio-947 (**3d**) e do SB202190 sobre a ativação da MAPK-p38 de macrófagos peritoneais murinos estimulados com LPS, indicando a autorradiografia (A) com as respectivas colunas que representam as densidades óticas relativas de cada banda (B). Preparações: RPMI = macrófagos *naive*; LPS = macrófagos estimulados com LPS 10 µg/ml; LASSBio-947 = macrófagos estimulados com LPS na presença de diferentes concentrações da molécula LASSBio-947 (**3d**) (1, 10, 100 e 1000 µM); SB = macrófagos estimulados com LPS na presença de diferentes concentrações de
25 SB202190 (1 e 10 µM). IC₅₀ (LASSBio-947 (**3d**))= 8,7 µM.

30 **Figura 4:** Efeito de LASSBio-948 (**3a**) sobre a ativação da MAPK-p38 de macrófagos peritoneais murinos estimulados com LPS, indicando a autorradiografia (A) com as respectivas colunas que representam as densidades óticas relatvas de cada banda (B). Preparações: RPMI = macrófagos *naive*; RPMI+DMSO = macrófagos *naive* na presença de DMSO 0,5%; LPS = macrófagos estimulados com LPS 10 µg/ml; LPS+DMSO =

macrófagos estimulados com LPS 10 $\mu\text{g/ml}$ na presença de DMSO 0,5%; LASSBio-948 = macrófagos estimulados com LPS na presença de diferentes concentrações da molécula LASSBio-948 (**3a**) (1, 10, 100 e 1000 μM). IC_{50} (LASSBio-948 (**3a**)) = 13,6 μM .

5 **Figura 5:** Efeito de LASSBio-949 (**3c**) sobre a ativação da MAPK-p38 de macrófagos peritoneais murinos estimulados com LPS, indicando a autorradiografia (A) com as respectivas colunas que representam as densidades óticas relativas de cada banda (B). Preparações: RPMI = macrófagos *naïve*; RPMI+DMSO = macrófagos *naïve* na presença de DMSO 0,5%; LPS = macrófagos estimulados com LPS 10 $\mu\text{g/ml}$; LASSBio-949 = macrófagos estimulados com LPS na presença de diferentes concentrações da molécula LASSBio-949 (**3c**) (1, 10, 100 e 1000 μM); SB = macrófagos estimulados com LPS na presença de diferentes concentrações de SB202190 (1, 10 e 100 μM). IC_{50} (LASSBio-949 (**3c**)) = 30 μM .

15 **Figura 6:** Efeito do LASSBio-998 (**4m**) sobre a ativação da MAPK-p38 de macrófagos peritoneais murinos estimulados com LPS, indicando a autorradiografia (A) com as respectivas colunas que representam as densidades óticas relativas de cada banda (B). Preparações: RPMI = macrófagos *naïve*; LPS = macrófagos estimulados com LPS 10 $\mu\text{g/ml}$; LASSBio-998 = macrófagos estimulados com LPS na presença de diferentes concentrações da molécula LASSBio-998 (**4m**) (1, 10, 100 e 1000 μM); SB = macrófagos estimulados com LPS na presença de diferentes concentrações de SB202190 (10 μM). IC_{50} (LASSBio-998 (**4m**)) = 5,5 μM .

25 **Figura 7:** Redução do aumento do peso do linfonodo poplíteo esquerdo em camundongos que receberam zimosan e foram tratados com as substâncias LASSBio-947 (**3d**), LASSBio-948 (**3a**) e LASSBio-949 (**3c**). Grupos de 8 animais receberam injeção s.c. de salina estéril ou de 150 μg de zimosan (preparado em salina) na pata esquerda. Setenta e duas horas após a injeção, os animais foram tratados i.p. com 10 mg/kg das substâncias L-947, L-948 e L-949 por 4 dias. Após esse período, o linfonodo poplíteo esquerdo era

30

dissecado e pesado. Os valores são apresentados como a média + SEM, em que ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$.

Figura 8: Redução do número de linfócitos no linfonodo poplíteo esquerdo em camundongos que receberam zimosan e foram tratados com as substâncias **LASSBio-947 (3d)**, **LASSBio-948 (3a)** e **LASSBio-949 (3c)**. Grupos de 8 animais receberam injeção s.c. de salina estéril ou de 150 µg de zimosan (preparado em salina) na pata esquerda. Setenta e duas horas após a injeção, os animais foram tratados i.p. com 10 mg/kg das substâncias L-947, L-948 e L-949 por 4 dias. Após esse período, as células dos linfonodos foram isoladas e contadas em câmara de Neubauer.

Figura 9: Inibição da translocação do NFκB dos linfócitos dos linfonodos dos camundongos C57Bl6 tratados com os compostos **LASSBio-947 (3d)**, **LASSBio-948 (3a)** e **LASSBio-949 (3c)**. Imagem da auto-radiografia obtida do extrato nuclear dos linfócitos após corrida eletroforética em gel de poliacrilamida. Ctr⁺= controle positivo, células HeLa tratadas com 10 µg de LPS; SF= controle negativo, sonda não radioativa; Sal= animais injetados com salina; Animais injetados com 150 µg de zimosan e tratados i.p. com 0,5% de DMSO por 4 dias (Veic); com 10 mg/kg de rofecoxib (Vioxx) ou com 10 mg/kg dos compostos LASSBio-947, LASSBio-948 ou LASSBio-949.

Descrição Detalhada da Invenção

Tendo feito uma breve referência aos objetos da presente invenção, passaremos agora a descrevê-la em seus detalhes, usando, sempre que oportuno, as concretizações preferenciais da invenção.

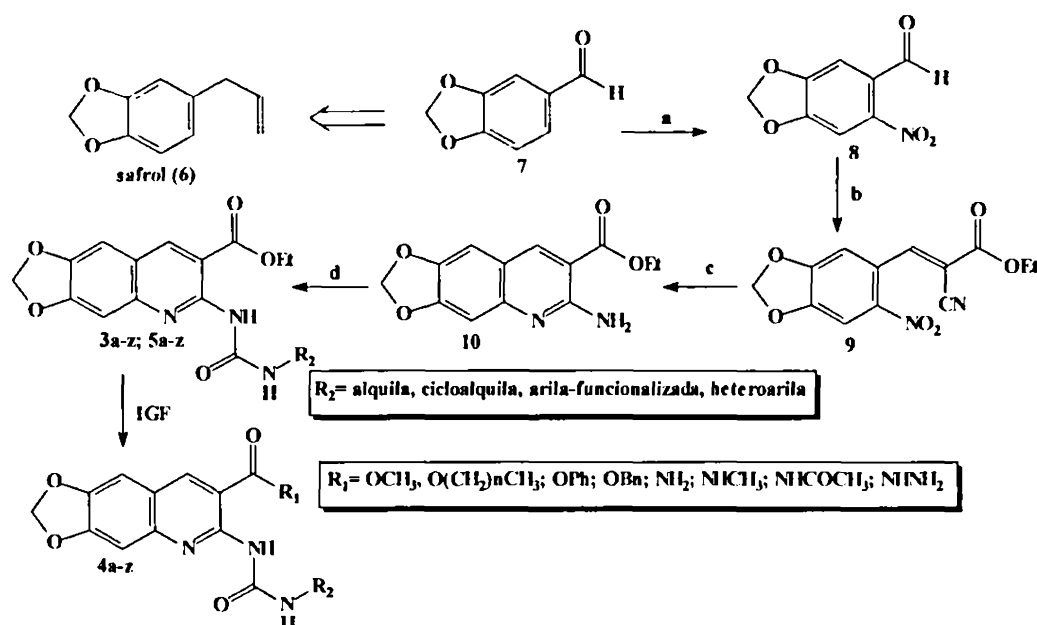
Esta invenção tem com uma das características inovadoras a síntese de novos 6-*N*-alquil e/ou 6-*N*-aril ureias [1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila funcionalizados (**3a-z**, **4a-z**); e congêneres (**5a-z**). Ainda mais particularmente, a dos derivados 6-fenilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (doravante denominado **LASSBio-948**), 6-(4-bromofenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (doravante denominado **LASSBio-947**), 6-(4-clorofenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-

carboxilato de etila (doravante denominado **LASSBio-949**), 6-cicloexilureia-[1,3]dioxolo[5,4-g]quinolina-7-carboxilato de etila (doravante denominado **LASSBio-998**), seus isómeros e regioisômeros (**3a-z**, **4a-z**, **5a-z**), planejados a partir de modificações estruturais nos protótipos ureídicos (**1**) e (**2**) e
5 desenhados racionalmente como inibidores da MAPK-p38 utilizando técnicas de QSAR/CoMFA (*Quantitative Structure-Activity Relationship/Comparative Molecular Field Analysis*) (Figuras 1 e 2).

Os novos compostos foram obtidos em bons a excelentes rendimentos químicos, empregando-se metodologia sintética aqui descrita, conforme
10 esquema abaixo, que se caracteriza por apresentar poucas etapas, partindo-se de compostos comercialmente disponíveis, o que qualifica esta metodologia sintética para utilização industrial.

Os compostos da presente invenção foram planejados através de sínteses convergentes, utilizando reações clássicas como:

- 15 ▪ Substituição Eletrofílica Aromática Regiosseletiva
- Condensação do tipo aldólica com cianoacetato de etila
- Redução seguida de ciclização através de adição nucleofílica intramolecular
- Condensação (intermediário amino com isocianatos
20 funcionalizados)
- Interconversão de Grupamentos Funcionais



Condições: a) HNO_3 , t.a., 15 min. 95%; b) $\text{NCCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, EtOH, $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, 35°C , 2h30min., 94%; c) Zn, TiCl_4 , THF, refluxo, 3h30min., 84%; d) 4-W-fenil-isocianato (ou
 5 cicloexilisocianato), Tolueno, refluxo, 72h.

Mais especificamente, os compostos (3a-z; 4a-z; 5a-z) da presente invenção podem ser preparados por um processo que compreende as etapas de:

- 10 ▪ Substituição eletrofílica aromática regiosseletiva do sistema benzo[d][1,3]dioxola-5-carbaldeído ou piperonal (7).
- Tratamento do intermediário nitrado 8 com cianoacetato de etila, na presença de fluoreto de potássio suportado em alumina ($\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$) como base, etanol como solvente, à temperatura de 35°C , explorando reação de
 15 condensação do tipo aldólica diastereoseletiva.
- Redução do nitro-acrilato de configuração (E) 9, empregando-se tetracloreto de titâneo (TiCl_4) na presença de zinco (Zn) e tetraidrofurano como solvente, à temperatura de refluxo, para posterior ciclização do intermediário amino-formado através de adição nucleofílica intramolecular ao grupamento
 20 nitrida.

- Condensação do derivado aminado **10** com arilisocianatos e/ou cicloalquilisocianatos e/ou alquilisocianatos e/ou heteroarilisocianatos, na presença de tolueno anidro à temperatura de refluxo.
- Interconversões de grupos funcionais a partir do intermediário (**10**) ou dos derivados (**3a-z**; **4a-z**; **5a-z**), explorando reações de transesterificação, hidrólise, aminólise e hidrazinólise.

17

A título de exemplificação, neste relatório descrevemos a síntese dos seguintes compostos:

- 10 6-fenilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3a**);
6-(4-fluoro-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3b**);
6-(4-cloro-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3c**);
6-(4-bromo-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3d**);
6-(4-metil-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3e**);
- 15 6-(4-trifluorometil-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3f**);
6-(4-metoxi-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3g**);
6-(4-trifluorometileter-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3h**);
- 20 6-(4-nitro-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3i**);
6-(4-amino-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3j**);
6-(4-metilamino-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3l**);
6-(4-acetamido-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3m**);
- 25 6-(4-metanosulfonamida-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3n**);
6-(2,6-difluoro-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3o**);
6-(2-cloro-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3p**);
- 30 6-(3-cloro-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3q**);
6-(2,3-dicloro-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3r**);

- 6-(2,6-dicloro-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3s**);
6-(4-etil-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3t**);
6-(2,6-etil-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3u**);
6-(2,6-metil-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3v**);
5 6-(2-metoxi-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3x**);
6-(2-nitro-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3z**);
6-metilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4a**);
6-etilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4b**);
6-propilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4c**);
10 6-isopropilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4d**);
6-terbutilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4e**);
6-butilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4f**);
6-pentilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4g**);
6-hexilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4h**);
15 6-benzilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4i**);
6-ciclopropilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4j**);
6-ciclopentilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4l**);
6-cicloexilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4m**);
6-cicloeptilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4n**);
20 6-cicloexilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de metila (**4o**);
6-cicloexilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de fenila (**4p**);
6-fenilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de benzila (**4q**);
6-fenilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-ácido carboxamida (**4r**);
6-fenilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-metilcarboxamida (**4s**);
25 6-fenilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carbonilidrazino (**4t**);
6-fenilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de metila (**4u**);
6-fenilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxamida (**4v**);
6-fenilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-ácido carboxílico (**4x**);
6-fenilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carbonilidrazino (**4z**);
30 6-(2-piridinilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5a**);
6-(3-piridinilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5b**);

- 6-(4-piridinilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5c**);
6-(2-tienilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5d**);
6-(2-furilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5e**);
6-(2-imidazolilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5f**);
5 6-(2-pirrolilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5g**);
6-(2-pirazolilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5h**);
6-(1,3,4-tiadiazolilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5i**);
6-(1,3,4-oxadiazolureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5j**);
6-(1-naftilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5l**);
10 6-(2-naftilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5m**);
6-(2-quinolilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5n**);
6-(4-pirimidinilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5o**);
6-(4-quinazolinilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5p**);
6-(1,3-oxazolilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5q**);
15 6-(1,3-tiazolilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5r**);
6-(1*H*-5-imidazolilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5s**);
6-(4*H*-1,2,4-triazolilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5t**);
6-(4-metanosulfonil-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de
metila (**5u**);
20 6-(4-metanosulfonil-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxamida(**5v**);
6-(4-metanosulfonil-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-ácido
carboxílico(**5x**);
6-(4-metanosulfonil-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-
carbonilidrazino(**5z**).

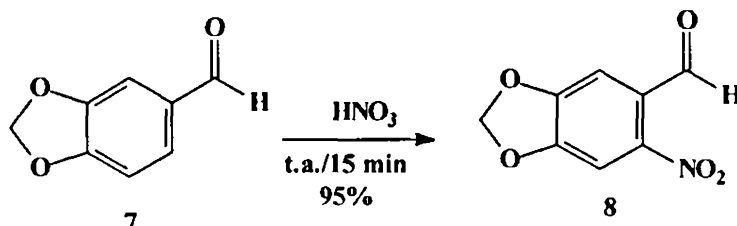
25

Uma descrição detalhada dos métodos sintéticos desta invenção para alguns dos compostos reivindicados é relatada a seguir. Os exemplos seguintes ilustram, mas não limitam a presente invenção.

30

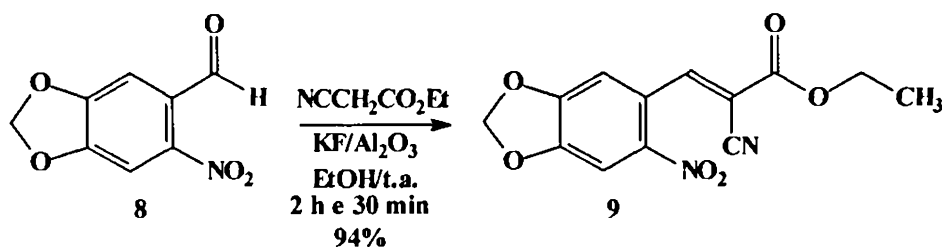
Exemplo 1

6-nitrobenzo [d] [1,3]dioxolo-5-carbaldeído [adaptado de Barreiro, E. J. *et al.*, *J. Chem. Res.*, (S), 1982, 102]



Misturou-se em um balão de fundo redondo o piperonal (7) (6,66 mmol; 1g) e 3,3 mL de HNO₃ concentrado, permanecendo a suspensão resultante a t.a. sob vigorosa agitação magnética. Observa-se imediata mudança de cor (incolor → amarelo). Acompanhamento por C.C.F. revela término da reação em 15 minutos. O isolamento é feito através de resfriamento do meio reacional em banho de gelo, observando-se imediata precipitação. O sólido amarelo precipitado é filtrado em funil de büchner e lavado com solução saturada de NaHCO₃, seguida de lavagem com água destilada até que a água da lavagem apresente pH=7.

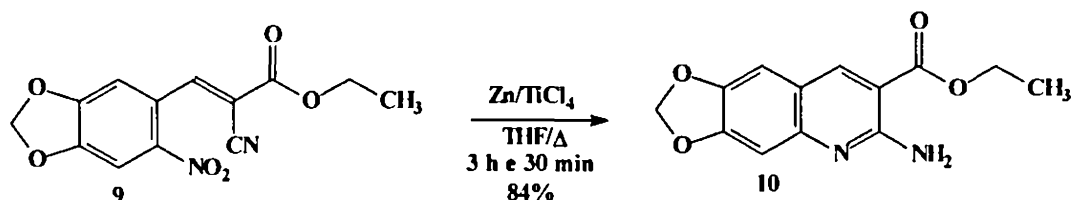
2-ciano-3-(6-nitrobenzeno[d][1,3] dioxol-5-il)-(E)-2-propenoato de etila [adaptado de Zhou, L. *et al.*, *J. Chem. Research* (S), 1998, 398],



Em um balão de fundo redondo contendo o nitro-piperonal (8) (1,9512g; 10 mmol) adicionou-se KF/Al₂O₃ (200 mg), cianoacetato de etila (1,131g; 10 mmol) e 10 ml de etanol seco. A suspensão resultante foi mantida sob vigorosa agitação magnética e aquecida a temperatura de 35°C. Acompanhamento por C. C. F. indica término da reação em 2 horas e 30 minutos. A solução apresenta coloração amarela do início ao fim. O isolamento é feito por redução do volume de solvente em rota-evaporador, seguido da diluição do meio com diclorometano, seguida de filtração do sólido branco (KF/Al₂O₃) em funil de

buckner. O filtrado é adicionado a um funil de separação, lavado com água destilada, em seguida a fase orgânica é seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada para fornecer sólido amarelo amorfo (9) em rendimento de 94%.

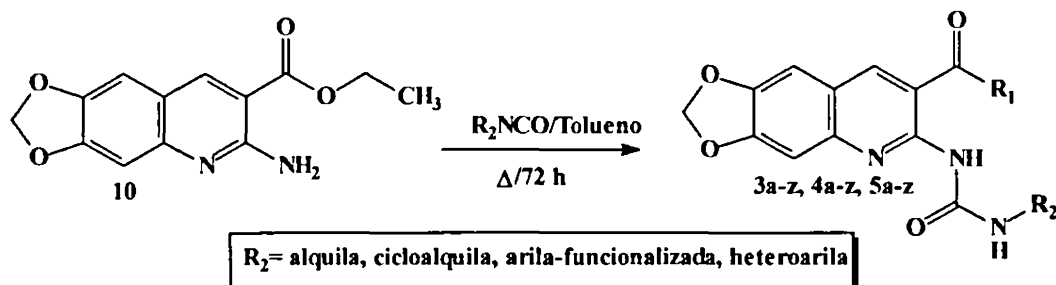
6-amino [1,3]dioxolo [5,4-g] quinolina-7-carboxilato de etila
5 [adaptado de Zhou, *et al.*, *Synthesis*, 1998, 851]



Em um balão de duas bocas equipado com condensador e atmosfera de N_2 , contendo zinco (1,04g; 16 mmol), previamente tratado com HCl 10% e seco em estufa por 24h, adiciona-se com auxílio de seringa 8 mL de THF, iniciando
10 a agitação magnética. Em seguida, também com auxílio de seringa goteja-se cuidadosamente 0,88 mL de TiCl_4 (8 mmol). Observa-se imediata mudança de coloração do meio reacional que assume coloração verde escuro, o meio é permanece em agitação à temperatura de refluxo por 2 horas. Desliga-se o aquecimento, e após resfriamento do meio reacional realiza-se a adição gota-
15 gota do ciano-derivado 9 (0,580g, 2mmol) solubilizado em 5 mL de THF. Observa-se mudança de coloração, assumindo o meio reacional a cor preto-avermelhado. A mistura reacional é submetida à agitação magnética à t.a. por 1 hora e 30min.

O isolamento é feito vertendo-se o conteúdo do balão a um Becker
20 contendo 40 mL de solução aquosa de K_2CO_3 10%. Em seguida, realiza-se a adição de cerca de 100 mL de diclorometano deixando a suspensão resultante sob vigorosa agitação magnética até que haja extração para a fase orgânica. Filtra-se a suspensão a vácuo, lavando exaustivamente com diclorometano. O filtrado é transferido a um funil de separação e é lavado com água. A fase
25 orgânica é seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada para fornecer sólido amorfo de coloração castanho em rendimento de 84%. Posteriormente realiza-se purificação através de recristalização em mistura hidroalcolica.

Procedimento Geral para a síntese dos derivados 6-N-alkil e/ou 6-N-aril ureias [1,3]dioxolo[5,4-g]quinolina-7-carboxilato de etila funcionalizados (3a-z, 4a-z, 5a-z) [adaptado de Dumas, J. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 2054]



5

Em balão de fundo redondo conectado a um condensador de refluxo, contendo o derivado *orto*-aminoquinolínico **10** (0,5g; 1,823 mmol), adiciona-se o isocianato devidamente funcionalizado (3,65 mmol) e tolueno anidro como solvente (100 mL). A mistura reacional é agitada magneticamente à temperatura de refluxo por 72 horas.

O isolamento inicia-se através da diluição do meio-reacional com diclorometano, seguida da redução do volume de solvente em rota-evaporador. Em seguida, realiza-se a adição de 100 mL de AcOEt, verte-se o conteúdo do balão para um funil de separação realizando a lavagem com solução saturada de NaCl, seguida da lavagem com água destilada. A fase orgânica é seca com Na_2SO_4 anidro, concentrada em rota-evaporador para fornecer as uréias desejadas em rendimento médio de 78% após purificação através de recristalização em mistura hidroalcolica.

20 **6-fenilureia-[1,3]dioxolo[5,4-g]quinolina-7-carboxilato de etila (3a)**

Este derivado foi obtido em 96% de rendimento, através da adição nucleofílica do derivado 2-amino-quinolina (**10**) ao fenilisocianato, como sólido amorfo de cor marrom claro e pf.: 202-203°C.

RMN ^1H (200 MHz; DMSO- d_6) δ : 1, 39 (3H, t, $\text{RCOOCH}_2\text{CH}_3$, J= 6, 95 Hz); 4, 41 (2H, q, $\text{RCOOCH}_2\text{CH}_3$, J= 6, 95 Hz); 6, 27 (2H, s, OCH_2O); 7, 09 (1H, t, C4'-H, J=7, 28 Hz); 7, 37 (2H, t, C3'-H e C5'-H, J= 7,33 Hz); 7, 52 (1H, s, C8-

25

22

H); 7, 54 (1H, s, C5-H); 7, 75 (2H, d, C2'-H e C6'-H, J=7,33 Hz); 8, 88 (1H, s, C4-H); 10,26 (1H, s, CO-NH-Ph); 12, 19 (1H, s, Pyr-NH-OC) ppm.

RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) δ : 13, 9 (RCOOCH $_2$ CH $_3$); 61, 8 (RCOOCH $_2$ CH $_3$); 102, 5 (OCH $_2$ O); 103, 1 (C8); 104, 0 (C3); 107, 5 (C4'); 119, 2 (C5); 119, 4 (C2' e C6'); 123, 1 (C4a); 128, 9 (C3' e C5'); 138, 4 (C1'); 141, 3 (C4); 145,0 (NCON); 146, 8 (C8a); 149, 1 (C7); 151, 1 (C6); 157, 5 (C2); 162, 0 (RCOOR') ppm.

IV (pastilha KBr): 3273 (ν_{as} N-H); 3214 (ν_{s} N-H); 1683 (ν C=O de éster); 1616 (ν C=O de uréia); 1527 (ν C-O-C de éster); 1480 (ν C=C); 1240 (ν_{as} C-O-C); 1032 (ν_{s} C-O-C) cm^{-1} .

6-(4-cloro-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-g]quinolina-7-carboxilato de etila (3c);

Este derivado foi obtido em 85% de rendimento, através da adição nucleofílica do derivado 2-amino-quinolina (10) ao 4-cloro-fenilisocianato, como sólido amorfo de cor marrom e pf.: 199-201°C.

RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1, 39 (3H, t, RCOOCH $_2$ CH $_3$, J= 6, 95 Hz); 4, 40 (2H, q, RCOOCH $_2$ CH $_3$, J= 6, 95 Hz); 6, 26 (2H, s, OCH $_2$ O); 7, 39 (2H, d, C3'-H e C5'-H, J= 8,79 Hz); 7, 46 (1H, s, C8-H); 7, 80 (2H, d, C2'-H e C6'-H, J=8,79 Hz); 8, 86 (1H, s, C5-H); 8, 87 (1H, s, C4-H); 10,28 (1H, s, CO-NH-PhCl); 12, 25 (1H, s, Pyr-NH-OC) ppm.

RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) δ : 15, 1 (RCOOCH $_2$ CH $_3$); 60, 4 (RCOOCH $_2$ CH $_3$); 105, 5 (OCH $_2$ O); 109, 7 (C8); 119, 9 (C3); 120, 0 (C2' e C6'); 122, 2 (C5); 125, 1 (C4'); 125, 3 (C4a); 128, 8 (C3' e C5'); 138, 4 (C1'); 138, 6 (C4); 145,0 (NCON); 147, 8 (C8a); 149, 8 (C7); 151, 1 (C6); 154, 6 (C2); 167, 0 (RCOOR') ppm.

IV (pastilha KBr): 3292 (ν_{as} N-H); 3268 (ν_{s} N-H); 1683 (ν C=O de éster); 1618 (ν C=O de uréia); 1526 (ν C-O-C de éster); 1492 (ν C=C); 1243 (ν_{as} C-O-C); 1030 (ν_{s} C-O-C) cm^{-1} .

6-(4-bromo-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-g]quinolina-7-carboxilato de etila (3d);

23

Este derivado foi obtido em 95% de rendimento, através da adição nucleofílica do derivado 2-amino-quinolina (10) ao 4-bromo-fenilisocianato, como sólido amorfo de cor marrom escuro e pf.: 213-215°C.

RMN ^1H (200 MHz, Pyd_5) δ : 1, 04 (3H, t, $\text{RCOOCH}_2\text{CH}_3$, $J=7, 12$ Hz); 4, 10 (2H, q, $\text{RCOOCH}_2\text{CH}_3$, $J=7, 14$ Hz); 5, 99 (2H, s, OCH_2O); 7, 39 (2H, d, C3'-H e C5'-H , $J=8,79$ Hz); 7, 78 (2H, d, C2'-H e C6'-H , $J=8,78$ Hz); 8, 49 (1H, s, C8-H); 9, 27 (2H, s, C4-H e C5-H); 10,58 (1H, s, CO-NH-PhBr); 12, 44 (1H, s, Pyr-NH-OC) ppm.

RMN ^{13}C (50 MHz, Pyd_5) δ : 14, 5 ($\text{RCOOCH}_2\text{CH}_3$); 60, 8 ($\text{RCOOCH}_2\text{CH}_3$); 104, 6 (OCH_2O); 108, 5 (C8); 133, 9 (C3); 115, 1 (C5); 119, 9 (C4'); 120, 8 (C2' e C6'); 122, 0 (C4a); 132, 1 (C3' e C5'); 138, 3 (C1'); 139, 4 (C4); 145, 7 (NCON); 147, 4 (C8a); 151, 7 (C7); 152, 8 (C6); 154, 3 (C2); 167, 3 (RCOOR') ppm.

IV (pastilha KBr): 3299 (ν_{as} N-H); 3218 (ν_{s} N-H); 1682 (ν C=O de éster); 1616 (ν C=O de uréia); 1525 (ν C-O-C de éster); 1488 (ν C=C); 1243 (ν_{as} C-O-C); 1030 (ν_{s} C-O-C) cm^{-1} .

6-(4-nitro-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-g]quinolina-7-carboxilato de etila (3i);

Este derivado foi obtido em 75% de rendimento, através da adição nucleofílica do derivado 2-amino-quinolina (10) ao 4-nitro-fenilisocianato, como sólido amorfo de cor amarela e pf.: 227-230°C.

RMN ^1H (200 MHz, Pyd_5) δ : RMN ^1H (200 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1, 39 (3H, t, $\text{RCOOCH}_2\text{CH}_3$, $J=7, 08$); 4, 45 (2H, q, $\text{RCOOCH}_2\text{CH}_3$, $J=7, 09$); 6, 54 (2H, s, OCH_2O); 8, 11 (2H, d, C3'-H e C5'-H , $J=9,28$ Hz); 8, 84 (2H, d, C2'-H e C6'-H , $J=9,28$); 8, 92 (1H, s, C8-H); 9, 47 (1H, s, C5-H); 9, 48 (1H, s, C4-H); 10,67 (1H, s, CO-NH-PhNO_2); 13, 19 (1H, s, Pyr-NH-OC) ppm.

RMN ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 15, 3 ($\text{RCOOCH}_2\text{CH}_3$); 60, 7 ($\text{RCOOCH}_2\text{CH}_3$); 105, 8 (OCH_2O); 109, 7 (C8); 117, 9 (C3); 118, 4 (C2' e C6'); 127, 2 (C5); 128, 5 (C4a); 130, 1 (C4'); 136, 5 (C3' e C5'); 143, 4 (C1'); 145, 0 (C4); 145,7 (NCON); 148, 8 (C8a); 150, 2 (C7); 154, 4 (C6); 158, 4 (C2); 170, 1 (RCOOR') ppm.

IV (pastilha KBr): 3270 (ν_{as} N-H); 3253 (ν_s N-H); 1747 (ν C=O de éster); 1684 (ν C=O de uréia); 1598 (ν C-O-C de éster); 1499 (ν C=C); 1247 (ν_{as} C-O-C); 1033 (ν_s C-O-C) cm^{-1} .

6-cicloexilureia-[1,3]dioxolo[5,4-g]quinolina-7-carboxilato de etila (4m);

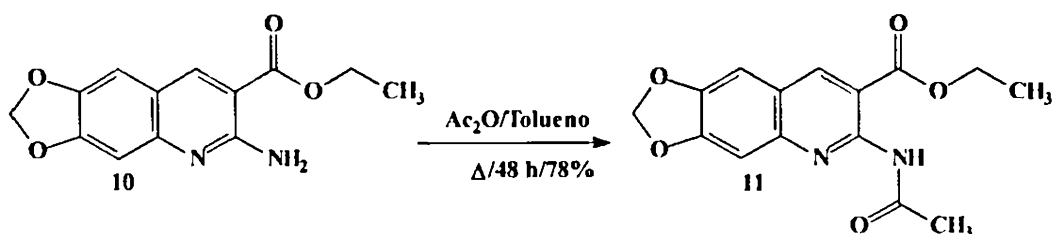
Este derivado foi obtido em 80% de rendimento, através da adição nucleofílica do derivado 2-amino-quinolina (10) ao cicloexilisocianato, como sólido amorfo de cor marrom e pf.: 179-182°C.

RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1, 42 (3H, t, $\text{RCOOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 6$, 96 Hz); 1, 61-2, 17 (10 H, m, $\text{C2}'\text{-H}_2/\text{C6}'\text{-H}_2$, $\text{C3}'\text{-H}_2/\text{C5}'\text{-H}_2$, $\text{C4}'\text{-H}_2$); 3, 80-4, 01 (1H, m, $\text{C1}'$); 4, 38 (2H, q, $\text{RCOOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 6$, 96 Hz); 6, 13 (1H, s, OCH_2O); 7, 02 (2H, s, C5 e C8); 8, 62 (1H, s, C4); 10,01 (1H, d, $\text{CO-NH-C}_6\text{H}_{11}$, $J = 7$, 69 Hz); 10, 12 (1H, s, Pyr-NH-OC ppm).

RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) δ : 14, 1 ($\text{RCOOCH}_2\text{CH}_3$); 24, 2 e 24, 6 ($\text{C3}'$ e $\text{C5}'$); 25, 3 ($\text{C4}'$); 32, 5 e 33, 4 ($\text{C2}'$ e $\text{C6}'$); 47, 9 ($\text{C1}'$); 54, 9 ($\text{RCOOCH}_2\text{CH}_3$); 102, 6 (OCH_2O); 102, 7 (C8); 105, 0 (C5); 107, 8 (C3); 119, 0 (C4a); 141, 4 (C4); 145, 0 (C8a); 146, 7 (NCON); 150, 0 (C7); 153, 0 (C6); 154, 2 (C1); 166, 1 (RCOOR') ppm.

IV (pastilha KBr): 3285 (ν_{as} N-H); 3213 (ν_s N-H); 1681 (ν C=O de éster); 1617 (ν C=O de uréia); 1528 (ν C-O-C de éster); 1480 (ν C=C); 1240 (ν_{as} C-O-C); 1032 (ν_s C-O-C) cm^{-1} .

6-acetilamino [1,3]dioxolo [5,4-g] quinolina-7-carboxilato de etila (11)



Em balão de fundo redondo, contendo o derivado *orto*-aminoquinolina 10 (6,04mg; 2,21mmol), adicionou-se tolueno anidro (30mL) e anidrido acético

(0,5mL), permanecendo a mistura resultante em vigorosa agitação magnética a temperatura de refluxo por 48 horas. O isolamento é feito por resfriamento do meio reacional em banho de gelo, seguida de filtração em funil de buckner do sólido formado, que é posteriormente lavado com AcOEt quente, para fornecer
5 sólido com aspecto de pó de coloração marrom em 78% de rendimento.

RMN ¹H (200 MHz; DMSO-*d*₆) δ: 1, 21 (3H, t, RCOOCH₂CH₃, J= 6, 95); 2, 11 (3H, s, NCOCH₃); 4, 2 (2H, q, RCOOCH₂CH₃, J= 6, 95); 6, 27 (2H, s, OCH₂O); 7, 2 (1H, s, C₈-H); 7, 43 (1H, s, C₅-H); 8, 47 (1H, s, C₄-H); 10, 66 (1H, s, Pyr-NH-OC) ppm.

10 **IV (pastilha KBr):** 3284(v_{as} N-H); 3217 (v_s N-H); 1666(v C=O de éster); 1605 (v C=O de acetil); 1526 (v C-O-C de éster); 1439 (v C=C); 1200 (v_{as} C-O-C); 1040 (v_s C-O-C) cm⁻¹.

Os novos compostos ureídicos **LASSBio-947 (3d)**, **LASSBio-948 (3a)**,
15 **LASSBio-949 (3c)** e **LASSBio-998 (4m)** foram caracterizados espectroscopicamente, e inicialmente avaliados em modelos *in vitro* utilizando-se a técnica de *Western blot*.

O *Western blot* é uma das técnicas imunoquímicas mais comumente utilizadas para detecção de proteínas em misturas complexas. O método é
20 baseado na separação eletroforética de proteínas em gel de poliacrilamida na presença do detergente aniônico duodecil sulfato de sódio (SDS), que são transferidas para uma membrana imobilizante e incubadas com anticorpos específicos para a proteína-antígeno em questão (anticorpo primário), e seqüencialmente com o anticorpo conjugado a um indicador (anticorpo
25 secundário). A densidade ótica do sinal produzido pode ser quantificada com um sistema de análise de imagens [Quintas L. E. M. *et al.*, *Biochem Pharmacol.* **2000**, *60*, 741; Quintas, L. E. M. *et al.*, *Biochem Pharmacol.* **2002**, *64*, 1431].

A detecção por *Western blot* da enzima MAPK-p38 na sua forma ativa, fosforilada, é amplamente utilizada empregando-se anticorpos policlonais
30 específicos para a seqüência fosfopeptídica que contém os aminoácidos treonina e tirosina nas posições 180 e 182, respectivamente. Essa técnica vem

sendo empregada para identificação e caracterização de inibidores da ativação da MAPK-p38, como por exemplo os piridinilimidazóis [Chun, K. S. et al., *Carcinogenesis*, 2004, 25, 713].

27

Nos ensaios aqui descritos, foram utilizados macrófagos obtidos de lavados peritoneais de camundongos machos da linhagem C57Bl6 pesando aproximadamente 25 g. Os macrófagos colocados em meio de cultura RPMI e distribuídos em placas de 24 poços eram estimulados com 10 µg/ml de LPS na ausência ou presença das moléculas originais sintéticas denominadas LASSBio-947 (**3d**), LASSBio-948 (**3a**), LASSBio-949 (**3c**) e LASSBio-998 (**4m**). Em paralelo, eram feitos controles na presença de 0,5% de dimetilsulfóxido (DMSO), a mesma concentração usada para dissolver as moléculas originais. Após 1 hora, as células eram rompidas e as proteínas separadas por eletroforese em gel de poliacrilamida-SDS a 10%. Os macrófagos foram estimulados com LPS na presença das moléculas sintéticas **3a**, **3c**, **3d**, **4m** nas concentrações 1, 10, 100 e 1000 µM ou do protótipo piridinilimidazol **SB202190** nas concentrações 1, 10 e/ou 100 µM, usado como inibidor padrão. Após a corrida eletroforética, foi feita a transferência por 1h para a matriz de nitrocelulose que em seguida foi incubada por 1h com tampão Tris-PBS com 0,1% de Tween 20 contendo 5% de leite em pó desnatado, para que todas as regiões da nitrocelulose com poros livres fossem impregnadas com a caseína do leite. Posteriormente, a mesma nitrocelulose foi incubada por 1h com anticorpo primário policlonal anti-MAPK-p38 fosforilada (BioSource International, USA), seguida pela incubação com anticorpo secundário conjugado à enzima peroxidase (Promega Corporation, USA). A imunorreatividade foi detectada pelo sistema ECL (*enhanced chemiluminescence*, Amersham Bioscience, UK). A quantificação das bandas reativas presentes nas autorradiografias foi efetuada pela captura da imagem através de um densitômetro GS-700 (Bio-Rad Laboratories, USA) e analisada pelo *software* Quantity One (Bio-Rad Laboratories, USA). Os valores obtidos foram representados como unidades arbitrárias de densidade ótica relativa.

Os resultados mostrados nas Figuras 3, 4, 5 e 6 revelam a ativação da

enzima MAPK-p38 em macrófagos estimulados com LPS, indicando que o DMSO na concentração utilizada como veículo para preparar as substâncias não interferiu com essa ativação. As Figuras 3, 5 e 6 confirmam que o processo foi inibido por **SB202190**, validando o modelo. Pode-se observar que os derivados LASSBio-947 (**3d**), LASSBio-948 (**3a**), LASSBio-949 (**3c**) e LASSBio-998 (**4m**) foram capazes de inibir de modo concentração-dependente a ativação da enzima MAPK-p38 induzida por LPS. Os valores de IC₅₀ calculados, determinados pela técnica de densitometria, para os derivados LASSBio-947 (**3d**), LASSBio-948 (**3a**), LASSBio-949 (**3c**) e LASSBio-998 (**4m**) foram de 8,7 µM, 13,6 µM, 30 µM e 5,5 µM, respectivamente (Figuras 3, 4, 5 e 6).

A partir desses resultados, confirmando a ação dos derivados 6-*N*-cicloalquil e 6-*N*-aril ureias [1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila funcionalizados como inibidores da enzima MAPK-p38, desenhados por Sperandio da Silva e colaboradores [Sperandio da Silva, G. M. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 3159], através dos estudos de QSAR, empregando-se o modelo de CoMFA, decidiu-se investigar a atividade antiinflamatória *in vivo* no modelo de inflamação da artrite induzida por zimozan em camundongos C57Bl6.

A inflamação foi induzida por injeção intraplantar de zimozan e avaliada pelo aumento do peso do linfonodo poplíteo correspondente, comparado aos animais que não foram tratados [Ibrahim, T. *et al* *International Immunopharmacology* **2002**, 2, 875].

O peso do linfonodo poplíteo usado como parâmetro de avaliação da inflamação baseia-se em semelhanças encontradas entre a membrana sinovial e o linfonodo, tais como:

- ❖ Organização do infiltrado linfóide e altos níveis de TNF-α associados a presença de IFN-γ produzido por linfócitos.
- ❖ Interação entre macrófagos e linfócitos na área paracortical rica em linfócitos CD4+, com ocasional formação de centros germinativos e áreas caracterizadas pela predominância de células CD8+.

Grupos de 6 a 8 camundongos C57Bl6 receberam uma injeção subcutânea de 150 µg de zimozan (solução preparada em salina estéril) na pata esquerda. O grupo controle recebeu salina estéril. Setenta e duas horas após a injeção, os animais eram tratados diariamente com injeções intraperitoneais contendo os derivados LASSBio-947 (**3d**), LASSBio-948 (**3a**), LASSBio-949 (**3c**) na dose de 10 mg/ kg, durante o período de quatro (4) dias. Após este período, os animais foram sacrificados, os linfonodos extraídos e pesados.

A Figura 7 mostra que a injeção intraplantar de zimozan aumenta cerca de 10 vezes o peso do linfonodo de drenagem da pata esquerda. O tratamento com o composto **L-949 (3c)** reduziu esse aumento em 60% ($p < 0,001$), com **L-948 (3a)** reduziu em 45% e com **L-947 (3d)** em 10%, indicando ação antiinflamatória desses compostos.

O composto **6-(4-cloro-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-g]quinolina-7-carboxilato de etila (3c; LASSBio-949)**, novo protótipo inibidor da MAPK-p38, teve ação antiinflamatória semelhante ao rofecoxibe (10 mg/kg), utilizado como composto de referência (dado não mostrado).

A redução do peso após tratamento com os compostos originais foi acompanhada de uma diminuição do número de linfócitos no linfonodo, como mostrado na Figura 8, sugerindo um efeito imunomodulador para essas substâncias.

Considerando que a via da MAPK-p38 pode estar envolvida na ativação do NFκB e síntese de citocinas pró-inflamatórias, decidiu-se investigar o efeito do tratamento com os derivados ureídicos, desenhados como inibidores da MAPK-p38, sobre a translocação do NFκB do citoplasma dos linfócitos para o núcleo. Nas células não estimuladas, o NFκB encontra-se inativo no citoplasma formando um complexo com a proteína IκB. A ativação das MAPK cinases leva a fosforilação de outras cinases como a que fosforila o IκB, liberando o NFκB para se translocar para o núcleo e se ligar na sequência do DNA que levará a

transcrição de citocinas pró-inflamatórias. [Sem, R *et al.*, *Cell* **1986**, 46, 705; Min-Jean, Y. *et al.*, *Nature*, **1998**, 396, 77].

A Figura 9 mostra que o tratamento com os compostos **LASSBio-947 (3d)**, **LASSBio-948 (3a)** e **LASSBio-949 (3c)** inibiu a translocação do NFκB para o núcleo dos linfócitos, medida através da técnica de mudança da mobilidade eletroforética. Esses resultados reforçam a possibilidade de que a redução da resposta inflamatória ao zimosan por esses derivados no modelo de artrite seja dependente da inibição MAPK-p38. O perfil antiinflamatório dos derivados ureídicos foi distinto ao rofecoxib, conhecido inibidor da ciclooxygenase 2 (COX-2), usado como composto de referência.

Em conjunto estes resultados apontam para a capacidade dos novos derivados **6-N-alkil e/ou 6-N-aril ureias [1,3]dioxolo[5,4-g]quinolina-7-carboxilato de etila funcionalizados** em inibir a enzima MAPK-p38 e inibir as vias de ativação do NFκB, com conseqüente redução da resposta inflamatória, aferida em modelo *in vivo* de inflamação crônica, sugerindo a potencialidade terapêutica destas substâncias no tratamento de patologias de origem inflamatória tais como os diferentes tipos de artrite, asma, doença de Crohn e *diabetes mellitus* do tipo I, entre outras.

Medodologias utilizadas para os bioensaiois

Ensaio de Western-blotting para p38α-MAPK

Obtenção dos macrófagos peritoneais: Foram utilizados camundongos C57Bl6 pesando aproximadamente 25 g. As células foram coletadas através da lavagem da cavidade peritoneal com 5 mL de meio RPMI 1640/bicarbonato de sódio (Sigma Chemical Co., USA) sem soro. Em seguida, foram lavadas 3 vezes com o mesmo meio e contadas em câmara de Neubauer. Para separar os macrófagos, 10⁶ células foram ressuspensas em 300 µL de meio RPMI/BIC e colocadas para aderir em placas de 24 poços a 37°C com atmosfera umidificada contendo 5% de CO₂. Após 1 hora, as placas foram lavadas com meio para retirar as células não aderidas. As células aderidas foram então utilizadas para o ensaio.

Ensaio de inibição da MAPK-p38: Os macrófagos aderidos foram estimulados com 1 µg/mL de LPS por 1 h, na presença dos compostos LASSBio-947, LASSBio-948, LASSBio-949 e LASSBio-998 em concentrações crescentes em ordem logarítmica (Figura 3, 4, 5 e 6). O controle foi tratado com 0.5% de DMSO.

Coleta de Células para Imunodeteção (Western blotting): Após o tratamento com a molécula do LASSBio 948, adicionou-se 100µL de tampão de amostra (Tris 1mM pH 6,8, 20% glicerol, 10% sódio dodecilsulfato – SDS, 20% β-mercaptoetanol) a cada poço da placa de 24 poços com movimentos rotatórios da ponteira da pipeta. As células foram recolhidas da placa, mantidas a 100°C por 5 minutos e centrifugadas por 10 minutos a 6000 xg (centrífuga Costar Mini Centrifuge). O sobrenadante foi recolhido e estocado à -20° C até o momento da detecção por *western blotting*.

Eletroforese em Gel de Poliacrilamida-SDS e Western Blotting: A eletroforese em gel de SDS-poliacrilamida foi realizada de acordo com Laemmli (1970). As amostras foram separadas em gel com 10% de poliacrilamida e transferidas para papéis de nitrocelulose. Incubou-se a nitrocelulose por 1 h em TBS (Tris-buffered saline) + Tween 20 (TTBS) contendo 5% de leite em pó desnatado. Posteriormente, incubou-se a mesma nitrocelulose por 1 h com anticorpo monoclonal anti-MAP cinase p38-MAPK fosforilada ((Biosource), seguido pela incubação com anticorpo anti-IgG de coelho conjugado à peroxidase. A imunorreatividade foi detectada pelo sistema ECL (enhanced chemiluminescence, Amersham) [Quintas et al., 2000]. A quantificação decorrente da análise densitométrica para comparar os diferentes grupos é efetuada pela leitura computadorizada das autorradiografias.

Deteção do NFκB no extrato nuclear

Extrato nuclear: Os linfócitos do linfonodo foram incubados com 100 µL de tampão HEPES 10 mM; KCl 10 mM; MgCl₂ 2 mM; EDTA 0,1 mM – pH 8,0; PMSF 0,01 mM, DTT 1,0 mM, aprotinina 10 mg/mL e NaF 100mM. (tampão A) a 4° C por 10 minutos. Após o período de incubação, foram adicionados 6 µL de nonidet P 40 (NP-40) e centrifugados a 16.000 x g por 20

31

s. Após a centrifugação, o precipitado foi ressuspenso em 100 µL de tampão A e re-centrifugado por 16.000 x g 4° C por 20 s. Essa operação foi repetida 2 vezes. Após a última lavagem com tampão A, o precipitado contendo os núcleos foi incubado por 10 min a 4° C com tampão de lise nuclear contendo
5 HEPES 50 mM; KCl 50 mM; NaCl 300 mM; EDTA 0,1 mM – pH 8,0; glicerol 10%, PMSF 0,01 mM, DTT 1,0 mM, aprotinina 10 mg/mL e NaF 100mM (tampão C). Após o período de incubação, foi feita uma centrifugação a 16.000 x g por 10 min a 4° C. O sobrenadante contendo o extrato nuclear foi coletado e estocado a -70° C.

32

10 **Marcação do nucleotídeo:** os oligonucleotídeos foram marcados radioativamente com o isótopo ^{32}P i através do uso da enzima T4 polinucleotídeo cinase. A técnica consiste na transferência do radical Pi da posição γ do ATP para a região hidroxil 5' terminal do oligonucleotídeo. Para a
15 marcação, foram utilizados 5 pM de oligonucleotídeo, 4 µL de $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{-ATP}$ (10 µCi - Amersham, USA), 4 µL de tampão de incubação Tris-HCl 70 mM, MgCl_2 10 mM, ditioneitol 5 mM pH 7,6 a 25° C, contendo 1,0 µL da enzima T4 polinucleotídeo cinase (20 unidades de Richardson) e 7,5 µL de água deionizada.

Ensaio da mudança de mobilidade eletroforética : a eletroforese foi
20 feita em gel de poliacrilamida não desnaturante a 6%. As células HeLa foram utilizadas como controle positivo. Os extratos foram incubados com o oligonucleotídeo (Gibco BRL Tech, USA) marcado com ^{32}P i por 30 min a 37° C. Em cada poço foram aplicados 4 µg de proteína e aproximadamente 100.000 cpm da sonda marcada. Após 2 h a 150 V, o gel foi desidratado e analisado por
25 auto-radiografia no aparelho Storm Scan Molecular Dynamics (USA).

Indução da inflamação induzida por zimosan

Foram utilizados camundongos isogênicos da estipe C57Bl6 machos, pesando aproximadamente 25 g, obtidos no Biotério do Universidade Federal Fluminense. Todas as manipulações com os animais estão de acordo com as
30 normas internacionais utilizadas pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal. Cada camundongo recebeu uma injeção subcutânea de 150 µg de

zimosan preparado em salina estéril na pata esquerda. O grupo controle recebeu salina.

Tratamento do processo inflamatório com os compostos testes L-947, L-948 e L-949.

5 Setenta e duas horas após a injeção de zimosan, os animais foram tratados intraperitonealmente (i.p.) com as substâncias testes na dose de 10 mg/kg dissolvidas em 0,5% de DMSO, durante quadro dias. Após esse período, os animais foram sacrificados por deslocamento cervical e os linfonodos poplíteos extraídos e pesados. As células foram contadas em câmara de
10 Neubauer e utilizadas para o preparo do extrato nuclear.

Os compostos da invenção podem ser administrados em uma variedade de formas de dosagem, por exemplo, oralmente, na forma de tabletes, cápsulas, açúcar ou tabletes cobertos de filme, soluções líquidas ou
15 suspensões; via retal na forma de supositórios; parenteralmente, isto é via intramuscular, ou por infusão ou injeção intravenosa e/ou intratecal e/ou intraespinal.

A presente invenção também inclui composições farmacêuticas compreendendo compostos da fórmula (3a-z; 4a-z; 5a-z), ou sais
20 farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, em associações com um excipiente farmacêuticamente aceitável (o qual pode ser um carreador ou diluente).

As composições farmacêuticas contendo os compostos da invenção são normalmente preparadas seguindo métodos convencionais e são
25 administrados em forma farmacêutica apropriada.

Por exemplo, as formas orais sólidas podem conter, juntas com o composto ativo, diluentes, isto é lactose, dextrose, sacarose, celulose, amido de milho ou amido de batata; lubrificantes, isto é sílica, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio ou de cálcio, e/ou glicóis de polietileno; agentes de
30 ligação, por exemplo amidos, goma arábica, gelatina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou polivinil pirolidona; agentes desagregantes, por

exemplo um amido, ácido alginico, alginatos ou glicolato de amido de sódio; mistura efervescentes; corantes; açucarados; agentes úmidos tais como lectina, polisorbato, laurilsulfatos; e, em geral, substâncias inativas farmacologicamente e não tóxicas usadas em formulações farmacêuticas.

- 5 Preparações ditas farmacêuticas podem ser manufaturadas de forma conhecida, por exemplo, por meios de mistura, granulação, prensagem em pastilha, cobertura de açúcar, ou processos de revestimento de filme.

- 10 As dispersões líquidas para administração oral podem ser, por exemplo, xaropes, emulsões e suspensões. Os xaropes podem conter como carreador, por exemplo, sacarose ou sacarose com glicerina e/ou manita e/ou sorbitol. As suspensões e as emulsões podem conter como carreador, por exemplo, uma goma natural, ágar, alginato de sódio, pectina, metilcelulose, carboximetilcelulose, ou álcool polivinil.

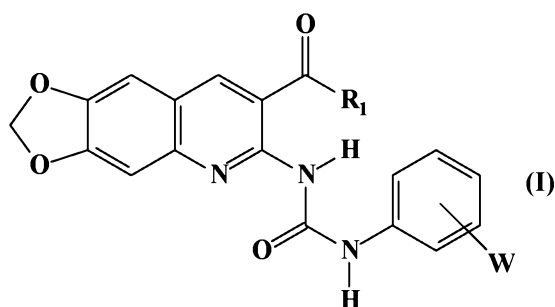
- 15 As suspensões ou soluções para injeções intramusculares podem conter, juntas com o composto ativo, um carreador farmaceuticamente aceitável, isto é água estéril, óleo de oliva, oleato de etil, glicóis, isto é glicol de propileno, e, se desejado, quantidade apropriada de hidrocloreto de lidocaína. As soluções para injeções intravenosas ou infusões podem conter como carreador, por exemplo, água estéril ou preferencialmente eles podem estar na
20 dorma de soluções salina estéril, aquosa, isotônica ou eles podem conter como carreador propileno glicol.

- 25 Os supositórios podem conter juntamente com o composto ativo um carreador farmaceuticamente aceitável, por exemplo, manteiga de cacau, polietileno glicol, polioxietileno de sorbitano, surfactante de éster de ácido graxo ou lecitina.

34

Reivindicações

- 1- Derivados *N*-aril-ureias[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-funcionalizados **caracterizados por** possuírem fórmula geral (I):



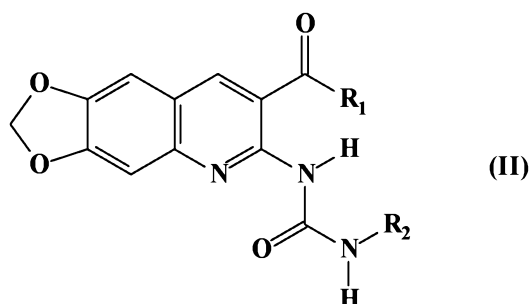
onde:

R_1 corresponde a OCH_3 ou OCH_2CH_3 ou OC_6H_5 ou $OCH_2C_6H_5$ ou NH_2 ou $NHCH_3$ ou $NHNH_2$;

$W =$ (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)-F ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)-Cl ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)-Br ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)- CH_3 ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)- CH_2CH_3 ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)- CF_3 ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)- OCH_3 ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)- OCF_3 ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)- (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)- NO_2 ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)- NH_2 ; (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)- $NHCH_3$ ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)- $NHCOCH_3$ ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)- $NHSO_2CH_3$;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

- 2- Derivados *N*-alquil-ureias[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-funcionalizados **caracterizados por** possuírem fórmula geral (II):



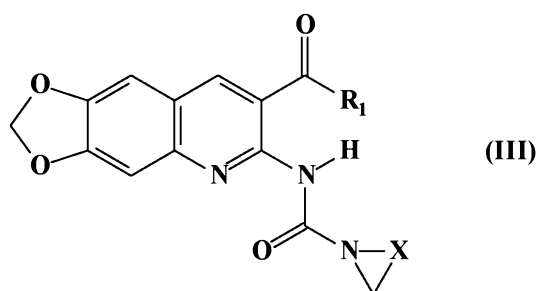
onde:

R₁ corresponde a OCH₃ ou OCH₂CH₃ ou OC₆H₅ ou OCH₂C₆H₅ ou NH₂ ou NHCH₃ ou NHHNH₂;

R₂ CH₃ ou CH₂CH₃ ou (CH₂)₂CH₃ ou (CH₂)₃CH₃ ou (CH₂)₄CH₃ ou (CH₂)₅CH₃ ou CH(CH₃)₂ ou C(CH₃)₃ ou ciclopropila, ou ciclopentila ou cicloexila ou cicloeptila;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

- 3- Derivados *N*-cicloalquil-ureias[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-funcionalizados caracterizados por possuir fórmula geral (III):



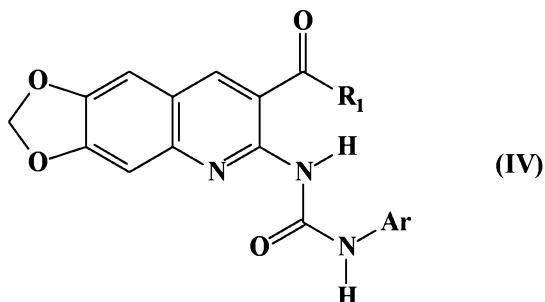
onde:

R₁ corresponde a OCH₃ ou OCH₂CH₃ ou OC₆H₅ ou OCH₂C₆H₅ ou NH₂ ou NHCH₃ ou NHHNH₂;

X corresponde a CH₂ ou (CH₂)₃ ou (CH₂)₄ ou (CH₂)₅;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

- 4- Derivados *N*-heteroaril-ureias[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-funcionalizados **caracterizados por** possuírem fórmula geral (IV):



onde:

R_1 corresponde a OCH_3 ou OCH_2CH_3 ou OC_6H_5 ou $OCH_2C_6H_5$ ou NH_2 ou $NHCH_3$ ou $NHNH_2$;

Ar corresponde a 2-Piridina ou 3-Piridina ou 4-Piridina ou 2-tiofeno ou 2-furano ou 2-pirrola ou 1-naftil ou 2-naftil ou quinolina, ou quinoxalina ou oxazol ou tiazol ou tiadiazol, oxadiazol ou pirimidina ou triazol ou imidazol;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

5- Derivado, de acordo com as reivindicações 1 e/ou 2 e/ou 3 e/ou, **caracterizado por** ser escolhido de um grupo que compreende:

6-fenilureia-[1,3]dioxolo[5,4-g]quinolina-7-carboxilato de etila (**3a**);

6-(4-fluoro-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-g]quinolina-7-carboxilato de etila (**3b**);

6-(4-cloro-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-g]quinolina-7-carboxilato de etila (**3c**);

6-(4-bromo-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-g]quinolina-7-carboxilato de etila (**3d**);

6-(4-metil-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-g]quinolina-7-carboxilato de etila (**3e**);

6-(4-trifluorometil-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-g]quinolina-7-carboxilato de etila (**3f**);

6-(4-metoxi-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-g]quinolina-7-carboxilato de etila (**3g**);

6-(4-trifluorometileter-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-g]quinolina-7-carboxilato de etila (**3h**);

6-(4-nitro-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3i**);

6-(4-amino-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3j**);

6-(4-metilamino-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3l**);

6-(4-acetamido-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3m**);

6-(4-metanosulfonamida-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3n**);

6-(2,6-difluoro-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3o**);

6-(2-cloro-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3p**);

6-(3-cloro-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3q**);

6-(2,3-dicloro-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3r**);

6-(2,6-dicloro-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3s**);

6-(4-etil-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3t**);

6-(2,6-etil-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3u**);

6-(2,6-metil-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3v**);

6-(2-metoxi-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3x**);

6-(2-nitro-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**3z**);

6-metilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4a**);

6-etilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4b**);

6-propilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4c**);

6-isopropilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4d**);

6-terbutilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4e**);

6-butilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4f**);
6-pentilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4g**);
6-hexilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4h**);
6-benzilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4i**);
6-ciclopropilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4j**);
6-ciclopentilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4l**);
6-cicloexilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4m**);
6-cicloeptilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**4n**);
6-cicloexilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de metila (**4o**);
6-cicloexilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de fenila (**4p**);
6-fenilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de benzila (**4q**);
6-fenilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-ácido carboxamida (**4r**);
6-fenilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-metilcarboxamida (**4s**);
6-fenilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carbonilidrazino (**4t**);
6-fenilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de metila (**4u**);
6-fenilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxamida(**4v**);
6-fenilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-ácido carboxílico(**4x**);
6-fenilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carbonilidrazino(**4z**);
6-(2-piridinilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5a**);
6-(3-piridinilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5b**);
6-(4-piridinilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5c**);
6-(2-tienilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5d**);
6-(2-furilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5e**);

6-(2-imidazolilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5f**);

6-(2-pirrolilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5g**);

6-(2-pirazolilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5h**);

6-(1,3,4-tiadiazolilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5i**);

6-(1,3,4-oxadiazolureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5j**);

6-(1-naftilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5l**);

6-(2-naftilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5m**);

6-(2-quinolilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5n**);

6-(4-pirimidinilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5o**);

6-(4-quinazolinilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5p**);

6-(1,3-oxazolilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5q**);

6-(1,3-tiazolilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5r**);

6-(1*H*-5-imidazolilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5s**);

6-(4*H*-1,2,4-triazolilureia-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de etila (**5t**);

6-(4-metanosulfonil-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxilato de metila (**5u**);

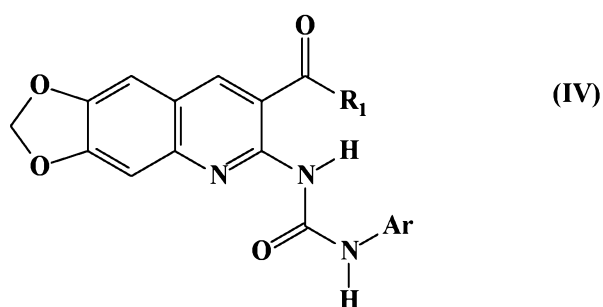
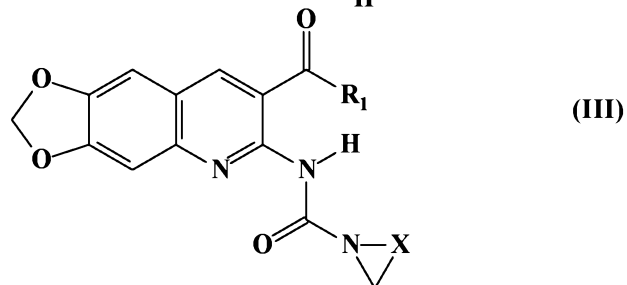
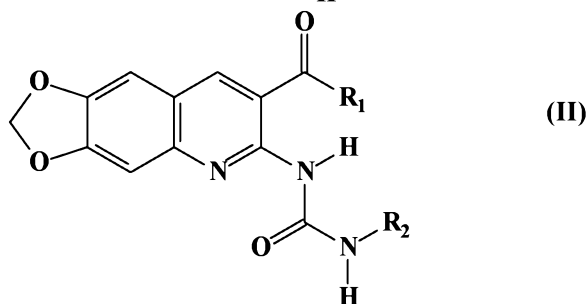
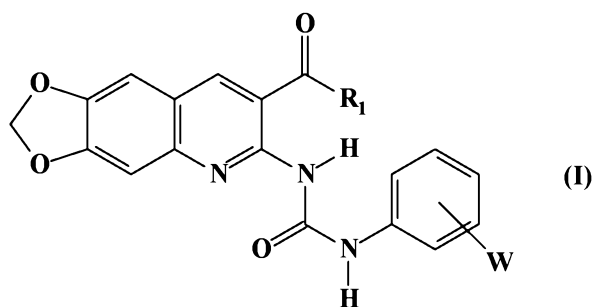
6-(4-metanosulfonil-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carboxamida(**5v**);

6-(4-metanosulfonil-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-ácido carboxílico(**5x**);

6-(4-metanosulfonil-fenilureia)-[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-carbonilidrazino(**5z**).

6- Derivado, de acordo com as reivindicações 1 e/ou 2 e/ou 3 e/ou 4, **caracterizado por** possuir a capacidade de inibir a ativação do NF_κB

- 7- Derivado, de acordo com as reivindicações 1 e/ou 2 e/ou 3 e/ou 4, **caracterizado por** inibir a MAPK-p38.
- 8- Derivado, de acordo com as reivindicações 1 e/ou 2 e/ou 3 e/ou 4, **caracterizado por** possuir a propriedade antiinflamatória.
- 9- Derivado, de acordo com as reivindicações 1 e/ou 2 e/ou 3 e/ou 4, caracterizado por ser utilizado no tratamento de doenças de origem inflamatória.
- 10-Derivado, de acordo com as reivindicações 1 e/ou 2 e/ou 3 e/ou 4, **caracterizado por** ser utilizado na regressão de quadros inflamatórios agudos e/ou crônicos.
- 11-Processo de produção de derivados de fórmula geral (I) e/ou (II) e/ou (III) e/ou (IV)
abaixo:



caracterizado por compreender as etapas de:

- A) Substituição eletrofílica aromática regioseletiva do sistema benzo[d][1,3]dioxola-5-carbaldeído ou piperonal;
- B) Tratamento do intermediário nitrado com cianocianetato de etila na presença de fluoreto de potássio suportado em alumina (KF/AL₂O₃)

como base, etanol como solvente, à temperatura de 35°C, explorando reação de condensação do tipo aldólica diastereoseletiva;

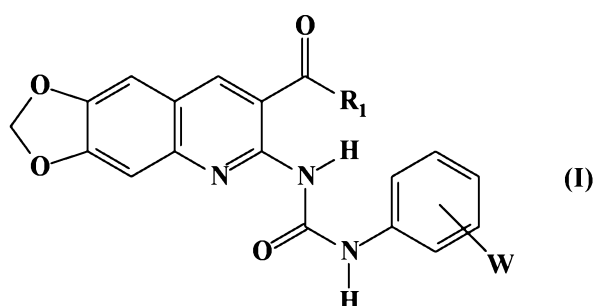
C) Redução do nitro-acrilato de configuração (*E*), empregando-se tetracloreto de titânio (TiCl₄) na presença de zinco (Zn) e tetraidrofurano como solvente, à temperatura de refluxo, para posterior ciclização do intermediário amino-formado através de adição nucleofílica intramolecular ao grupamento nitrila;

D) Condensação do derivado aminado com arilisocianatos e/ou cicloalquilisocianatos e/ou alquilisocianatos e/ou heteroarilisocianatos, na presença de tolueno anidro à temperatura de refluxo;

E) Interconversões de grupos funcionais a partir do intermediário ou dos derivados, explorando reações de transesterificação, hidólise, aminólise e hidrazinólise.

12-Composição farmacêutica **caracterizada por** compreender:

A) um derivado *N*-aril-ureias[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-funcionalizado caracterizado por possuir fórmula geral (I):



onde:

R₁ corresponde a OCH₃ ou OCH₂CH₃ ou OC₆H₅ ou OCH₂C₆H₅ ou NH₂ ou NHCH₃ ou NHNH₂;

W= (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)-F ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)-Cl ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)-Br ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)-CH₃ ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)-CH₂CH₃ ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)-

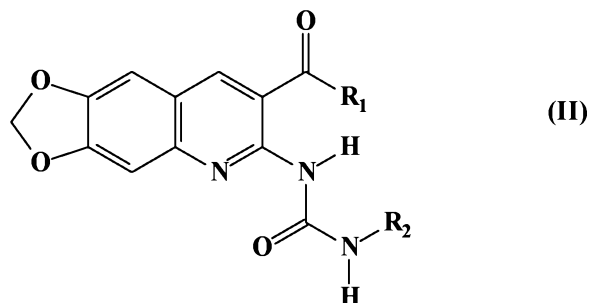
CF₃ ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)-OCH₃ ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)-OCF₃ ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)- (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)-NO₂ ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)-NH₂; (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)-NHCH₃ ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)-NHCOCH₃ ou (2 e/ou 3 e/ou 4 e/ou 5 e/ou 6)-NHSO₂CH₃;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

B) um veículo farmaceuticamente aceitável.

13- Composição farmacêutica **caracterizada por** compreender:

A) um derivado *N*-alquil-ureias[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-funcionalizados caracterizado por possuir fórmula geral (II):



onde:

R₁ corresponde a OCH₃ ou OCH₂CH₃ ou OC₆H₅ ou OCH₂C₆H₅ ou NH₂ ou NHCH₃ ou NHNH₂;

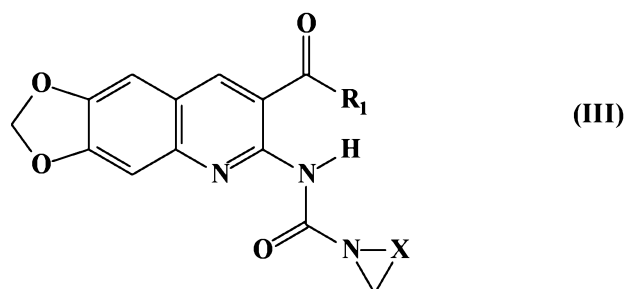
R₂ CH₃ ou CH₂CH₃ ou (CH₂)₂CH₃ ou (CH₂)₃CH₃ ou (CH₂)₄CH₃ ou (CH₂)₅CH₃ ou CH(CH₃)₂ ou C(CH₃)₃ ou ciclopropila, ou ciclopentila ou cicloexila ou cicloeptila;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

B) um veículo farmaceuticamente aceitável.

14-Composição farmacêutica **caracterizada por** compreender:

A) um derivado *N*-cicloalquil-ureias[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-funcionalizados caracterizado por possuir fórmula geral (III):



onde:

R_1 corresponde a OCH_3 ou OCH_2CH_3 ou OC_6H_5 ou $OCH_2C_6H_5$ ou NH_2 ou $NHCH_3$ ou $NHNH_2$;

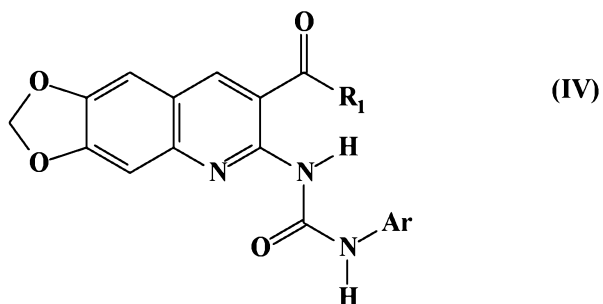
X corresponde a CH_2 ou $(CH_2)_3$ ou $(CH_2)_4$ ou $(CH_2)_5$;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

B) um veículo farmaceuticamente aceitável.

15-Composição farmacêutica **caracterizada por** compreender:

A) um derivado *N*-heteroaril-ureias[1,3]dioxolo[5,4-*g*]quinolina-7-funcionalizados caracterizado por possuir fórmula geral (IV):



onde:

R_1 corresponde a OCH_3 ou OCH_2CH_3 ou OC_6H_5 ou $OCH_2C_6H_5$ ou NH_2 ou $NHCH_3$ ou $NHNH_2$;

Ar corresponde a 2-Piridina ou 3-Piridina ou 4-Piridina ou 2-tiofeno ou 2-furano ou 2-pirrola ou 1-naftil ou 2-naftil ou quinolina, ou quinoxalina ou oxazol ou tiazol ou tiadiazol, oxadiazol ou pirimidina ou triazol ou imidazol;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

B) um veículo farmacêuticamente aceitável.

16-Composição farmacêutica, de acordo com as reivindicações 13, 14 e 15, **caracterizada por** ser utilizada no tratamento e/ou controle de patologias de origem inflamatória aguda e/ou crônica.

17-Composição farmacêutica, de acordo com as reivindicações 13, 14 e 15, **caracterizada por** ser utilizada como antiinflamatório.

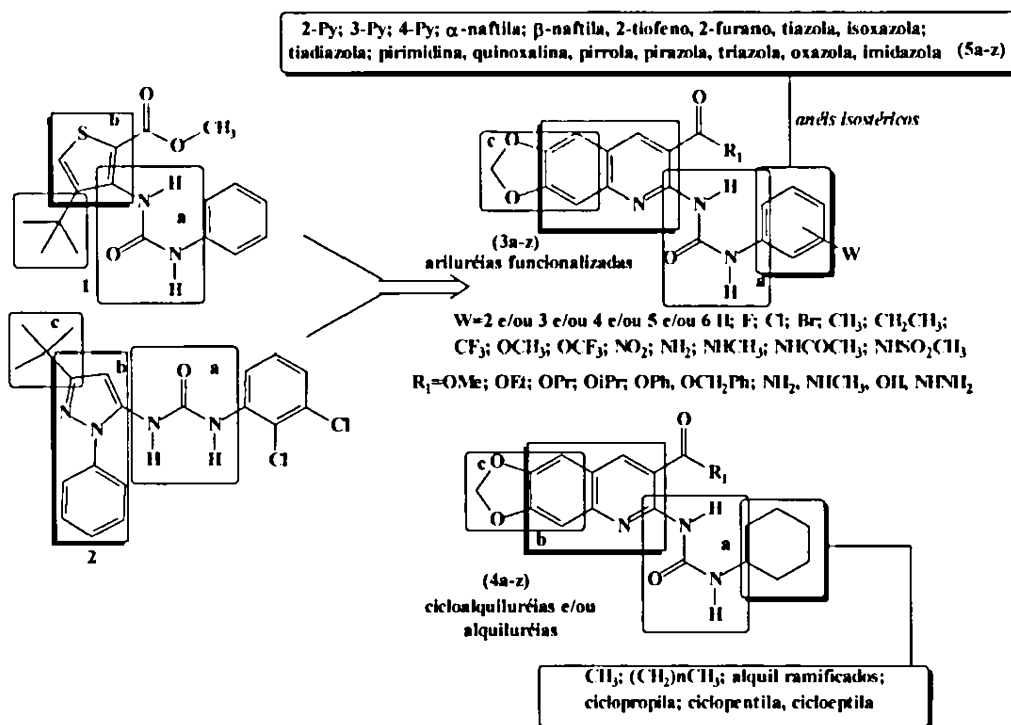


FIGURA 1

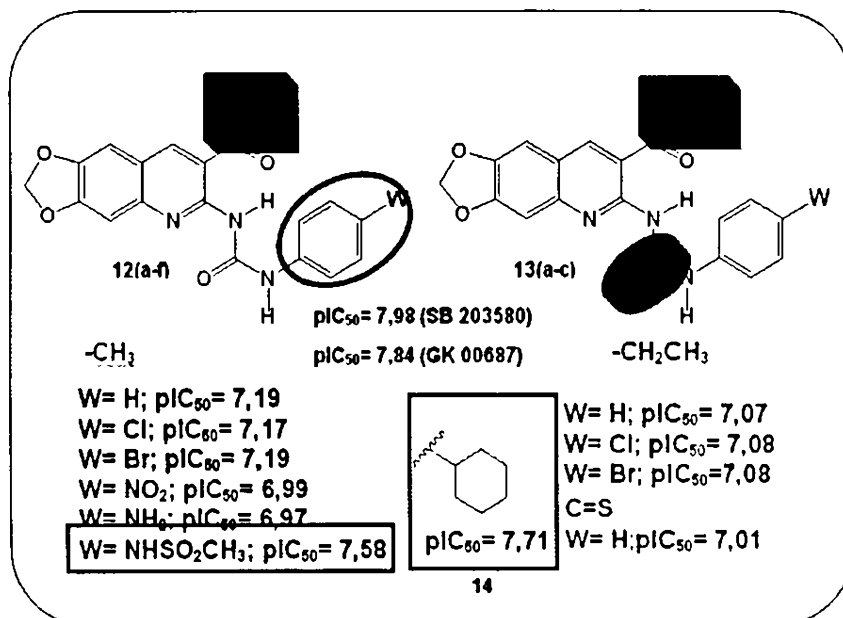


FIGURA 2

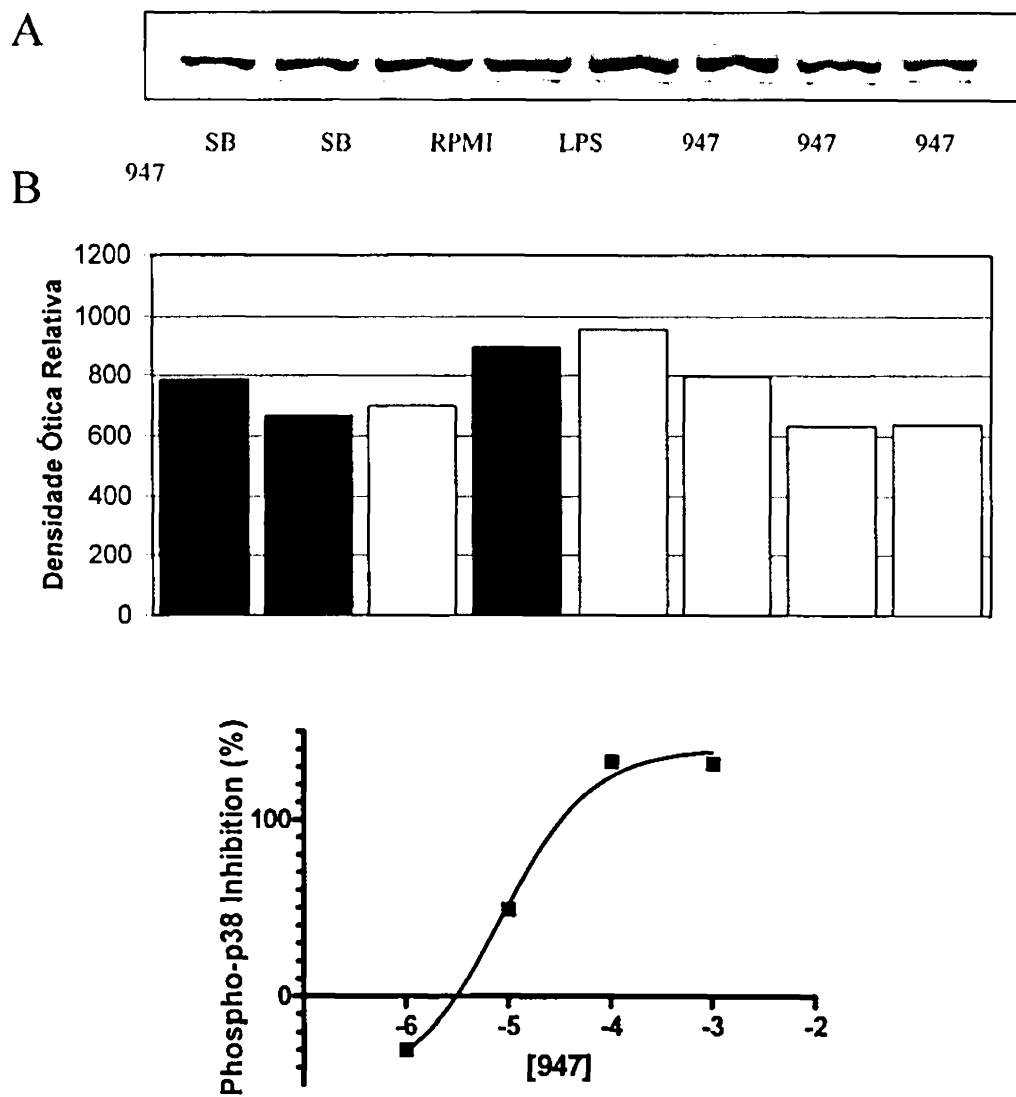


FIGURA 3

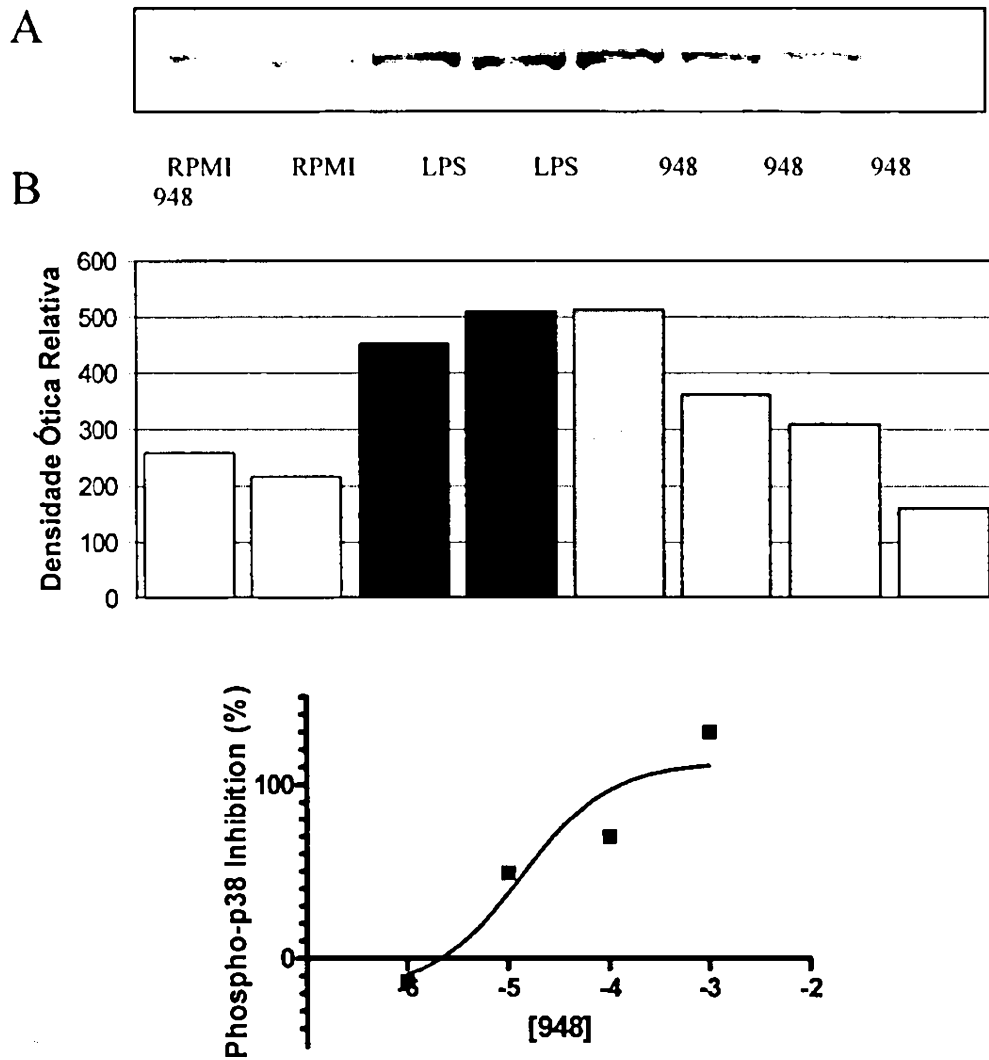
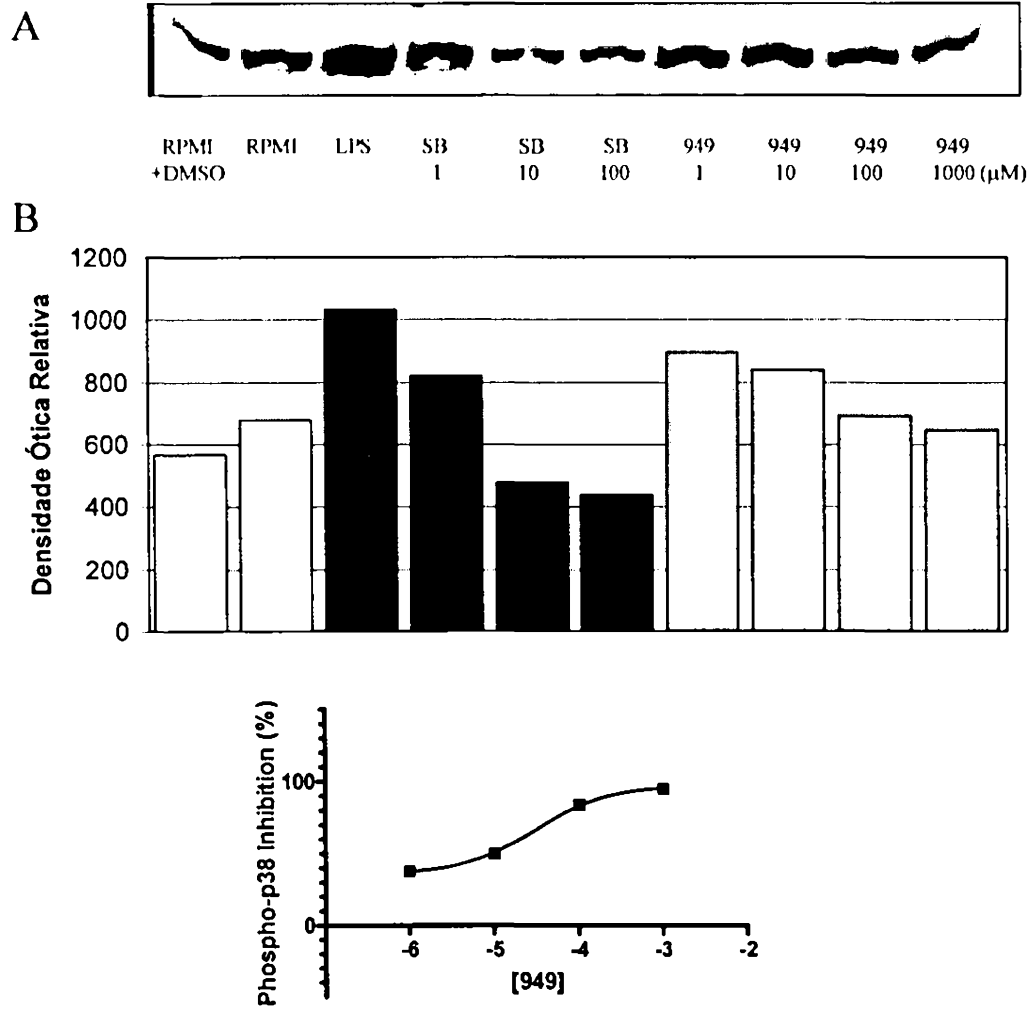
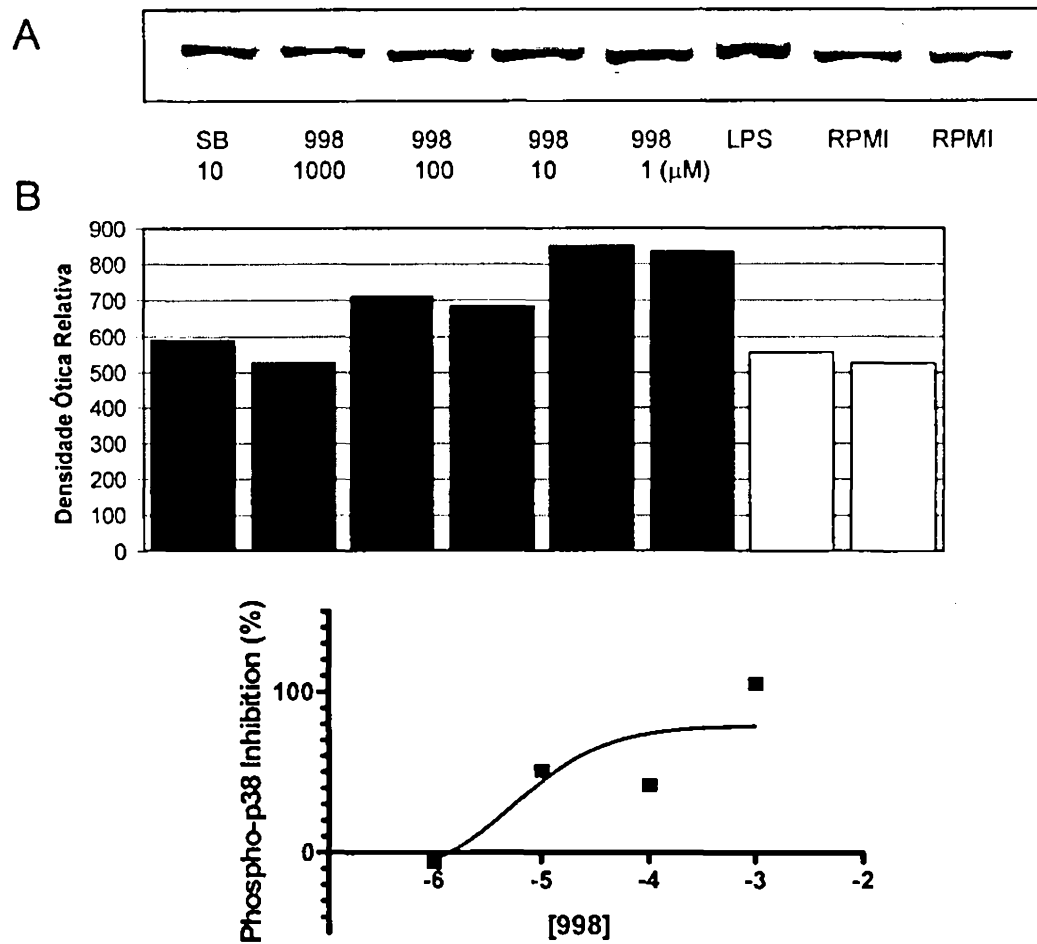


FIGURA 4



49

FIGURA 5



50

FIGURA 6

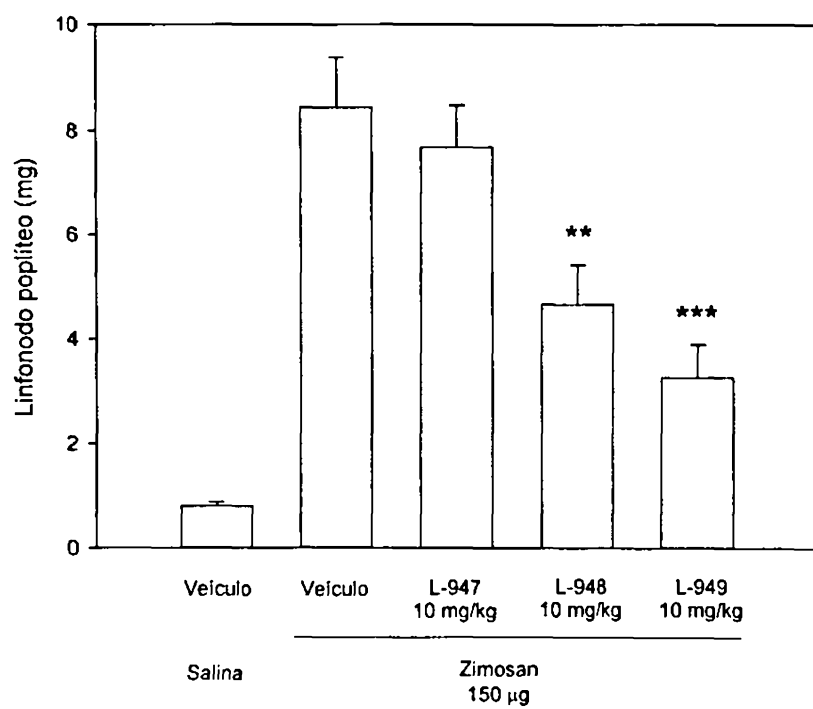


FIGURA 7

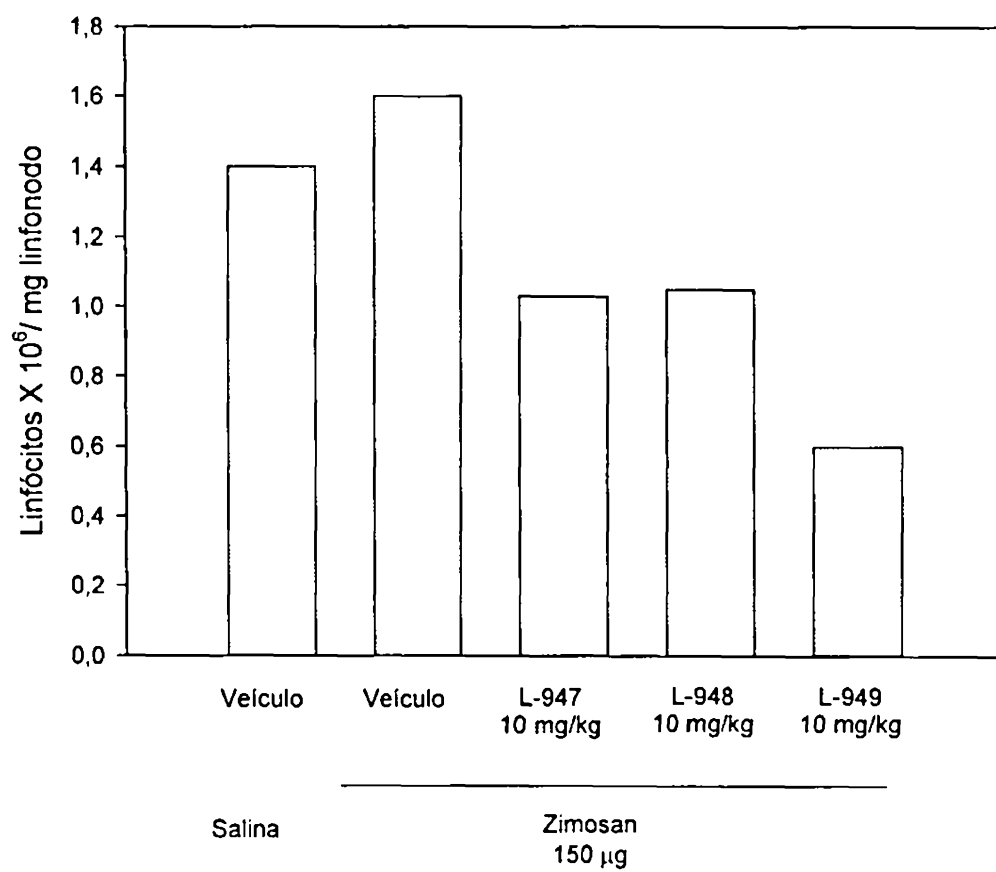
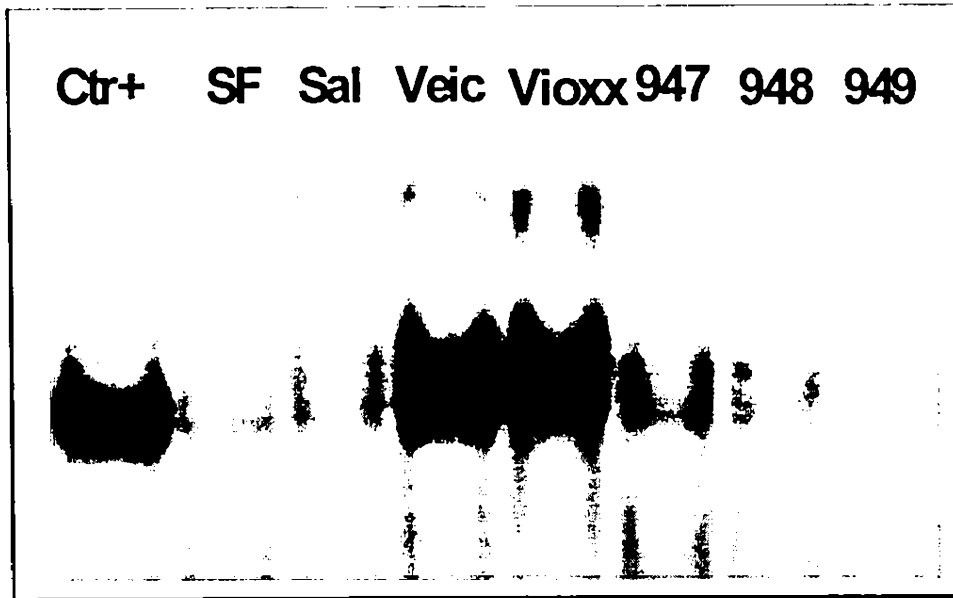


FIGURA 8



53

FIGURA 9