

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional de Propriedade Industrial

(21) PI 1004176-1 A2



(22) Data de Depósito: 25/10/2010

(43) Data da Publicação: 11/08/2015
(RPI 2327)

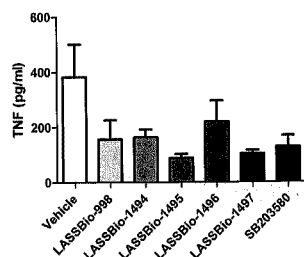
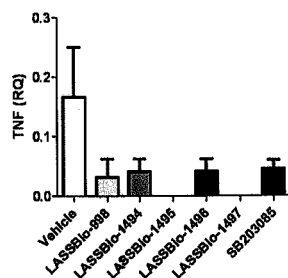
(54) **Título:** COMPOSTOS ARIL E/OU HETERO ARIL URÉIAS FUNCIONALIZADOS; PROCESSO DE SÍNTESE DESSES COMPOSTO; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO TAIS COMPOSTOS E USOS

(51) **Int.Cl.:** C07D235/04; C07D317/50; C07D317/68; C07D213/16; C07D213/55; C07D213/56; A61K31/17; A61K31/216; A61K31/33; A61K31/404; A61K31/4164; A61K31/4355; A61P37/00

(73) **Titular(es):** Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Universidade Federal do Rio de Janeiro

(72) **Inventor(es):** Ana Luisa Palhares de Miranda, Cleverton Kleiton Freitas de Lima, Eliezer Jesus de Lacerda Barreiro, Euzenir Nunes Sarno, Lídia Moreira Lima, Raquel de Oliveira Lopes, Roberta Olmo Pinheiro

(57) **Resumo:** COMPOSTOS ARIL E/OU HETERO ARIL URÉIAS FUNCIONALIZADOS; PROCESSO DE SÍNTESE DESSES COMPOSTOS; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO TAIS COMPOSTOS E USOS. A presente invenção refere-se a compostos aril e/ou heteroaril uréias funcionalizados de fórmula geral (I) e (II), assim como seus sais e/ou solvatos e polimorfos capazes de atuar na inibição de proteínas quinases da família MAPK e, ainda, na modulação das citocinas como TNF e IL1 β . Além disso, a invenção descreve um processo sintético para tais compostos, o preparo de uma composição farmacêutica que será utilizada na produção de medicamentos para o tratamento ou prevenção de distúrbios associados à dor aguda ou crônica, bem como no tratamento de doenças de natureza inflamatórias, sendo esta inflamação aguda ou crônica.



Relatório Descritivo

COMPOSTOS ARIL E/OU HETERO ARIL URÉIAS FUNCIONALIZADOS; PROCESSO DE SÍNTESE DESSES COMPOSTOS; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO TAIS COMPOSTOS E USOS

5

Campo da Invenção

A presente invenção está relacionada a derivados aril e/ou heteroaril uréias funcionalizadas e congêneres de **fórmula geral (I) e (II)**, mais particularmente, relaciona-se a derivados 2-(3-cicloexilureido)-4,5-dimetoxibenzoato de etila (LASSBio-10 1494), 6-(3-cicloexilureido)-1,3-benzodioxola-5-carboxilato de metila (LASSBio-1495), 2-(3-cicloexilureido)-benzoato de etila (LASSBio-1496), 2-(3-cicloexilureido)-piridina-3-carboxilato de metila (LASSBio-1497) e seus solvatos e polimorfos, bem como a um processo para sua preparação, composições farmacêuticas contendo os mesmos, e a seu emprego como agente terapêutico para o tratamento de doenças de 15 origem inflamatória e da dor aguda e/ou crônica e/ou neuropática.

Antecedentes da Invenção

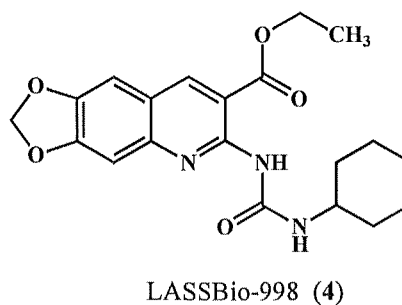
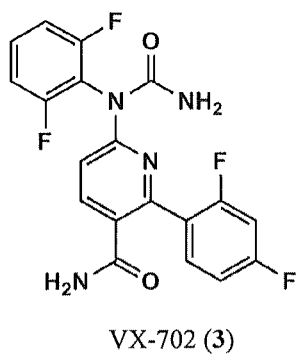
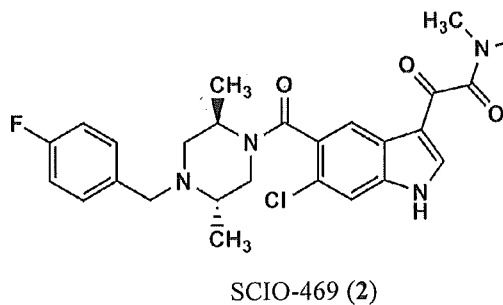
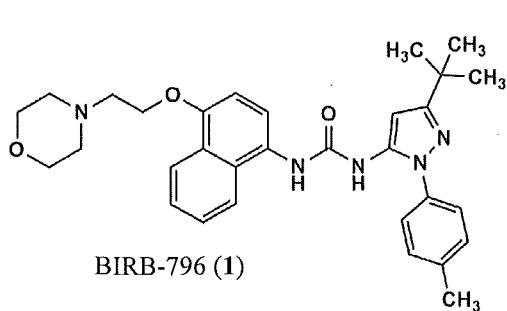
A proteína quinase ativada por mitógeno p38 (MAPK p38) é uma serina-
treonina quinase ativada por fatores de estresse e estímulos inflamatórios [Zhang, J.;
20 Shen, B.; Lin, A. *TRENDS in Pharmacological Sciences*, **2006**, 28, 286]; está envolvida na biossíntese de citocinas próinflamatórias, como TNF- α e IL-1 β em níveis de transdução e tradução. Diversos membros da família das proteínas quinases já foram identificados até o momento. Estas enzimas catalisam a reação de fosforilação de diferentes substratos, desempenhando funções primordiais em praticamente todas as 25 etapas da vida celular.

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 quinases e fosforilação de substratos [Lee, J. C. *et al.*, *Nature*, **1994**, 372, 739].

5 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
10 inflamatória.

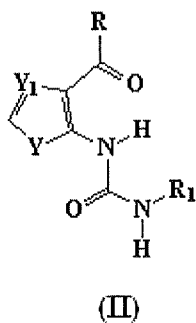
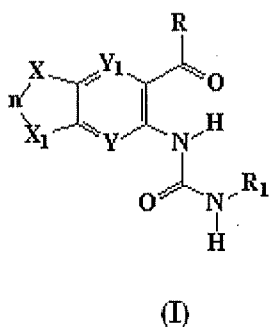
A maioria dos compostos descritos como capazes de inibir a MAPK p38 exercem seu mecanismo de ação através da inibição competitiva com o ATP, entretanto, embora menos numerosos, inibidores alostéricos da MAPK p38 são conhecidos e alguns exemplos são ilustrados às fls 3/13 a seguir. [Montalban, A. G. *et al.*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2008**, 18, 1772].
15

A constatação de que a MAPK p38 desempenhava papel chave nos processos inflamatórios, associada à demonstração dos efeitos benéficos dos inibidores de p-38 em modelos animais de inflamação e dor, tornam a MAPK p38 um atraente alvo para a intervenção terapêutica visando o tratamento de diferentes doenças de origem
20 inflamatória aguda e/ou crônica e para o controle da dor inflamatória e neuropática [Coulthard, L. R. *et al.*, *Trends in Molecular Medicine*, **2009**, 15, 369].



Sumário da Invenção

- 5 É objeto da presente invenção os compostos aril e/ou hetero aril ureias funcionalizados de **fórmula geral (I) e (II)**, assim como seus sais e/ou solvatos e/ou polimorfos, capazes de inibirem em animais mamíferos humanos e não humanos as proteínas quinases pertencentes a família das MAPK.

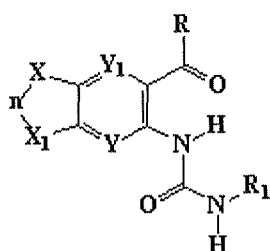


- 10 Ainda é objeto da presente invenção os compostos aril e/ou hetero aril ureias funcionalizadas de fórmula geral (I) e (II), assim como seus sais e/ou solvatos e/ou polimorfos capazes de modular a expressão e/ou inibição de citocinas, particularmente,

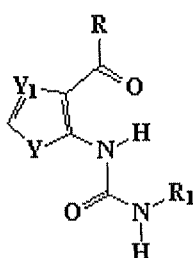
TNF e IL1 β em animais mamíferos humanos e não humanos.

O terceiro objeto da presente invenção refere-se ao processo de síntese dos compostos aril e/ou hetero aril ureias funcionalizados **fórmula geral (I) e (II)**, assim como seus derivados, seus possíveis sais e/ou solvatos e/ou polimorfos capazes de

5 inibirem a proteínas quinases da família da MAPK.



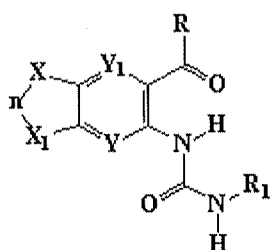
(I)



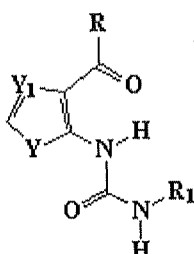
(II)

O quarto objeto da presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que contém os compostos aril e/ou hetero aril ureias funcionalizados de **fórmula geral (I) e (II)**, e/ou seus sais e solvatos e/ou polimorfos, capazes de inibirem as proteínas

10 quinases da família MAPK.



(I)



(II)

O quinto objeto da presente invenção refere-se ao uso da composição farmacêutica, contendo os compostos aril e/ou hetero aril ureias e/ou seus sais, solvatos e/ou

15 polimorfos capazes de inibir as proteínas quinases da família MAPK, no tratamento de processos ou doenças relacionadas com a regulação das proteínas quinases da família MAPK em animais mamíferos humanos e não humanos.

O sexto objeto da presente invenção refere-se ao uso da composição farmacêutica para a produção de um medicamento contendo os compostos aril e/ou hetero aril ureias e/ou seus sais, solvatos e/ou polimorfos, capazes de modular a expressão e/ou produção de TNF e IL1 β e/ou inibir as proteínas quinases da família MAPK, no tratamento de doenças inflamatórias aguda e/ou crônica em animais mamíferos humanos e não humanos.

O sétimo objeto da presente invenção refere-se ao uso da composição farmacêutica para a produção de um medicamento contendo os compostos aril e/ou hetero aril ureias e/ou seus sais, solvatos e/ou polimorfos, capazes de modular a expressão e/ou produção de TNF e IL1 β e/ou inibir as proteínas quinases da família MAPK, no tratamento de distúrbios relacionados à dor aguda e/ou crônica e/ou neuropática em animais mamíferos humanos e não humanos.

Descrição das Figuras

Figura 1- A figura 1 mostra o efeito de LASSBio-1494, LASSBio-1495, LASSBio-1496 e LASSBio-1497, comparado ao efeito dos padrões LASSBio-998 e SB203580, sobre a expressão gênica de TNF (A) e na secreção de TNF (B) por células THP-1 estimuladas com LPS. $P \leq 0.05$ em relação ao veículo.

Figura 2- A figura 5 mostra o efeito de LASSBio-1494, LASSBio-1495, LASSBio-1496 e LASSBio-1497, comparado ao efeito dos padrões LASSBio-998 e SB203580, no modelo de viabilidade celular em macrófagos humanos, utilizando o teste do MTT.

Figura 3- A figura 3 mostra o efeito de LASSBio-1494, LASSBio-1495, LASSBio-1496 e LASSBio-1497, comparado ao efeito dos padrões LASSBio-998 e SB203580, sobre a expressão gênica de IL-1 β (A) e na secreção de IL-1 β em células THP-1 estimuladas com LPS. $P \leq 0.05$ em relação ao veículo.

Figura 4- A figura 4 mostra o efeito de LASSBio-1494, LASSBio-1495, LASSBio-1496 e LASSBio-1497, comparado ao efeito dos padrões LASSBio-998 e SB203580, sobre a inibição da fosforilação da MAPK p38 através de ensaio de Western Blotting.

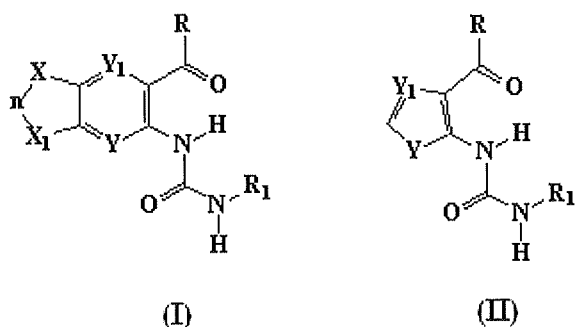
Figura 5- A figura 5 mostra o efeito anti-hipernociceptivo temporal de LASSBio-1494, LASSBio-1495, LASSBio-1496 e LASSBio-1497, comparado ao efeito dos padrões LASSBio-998 e SB203580, no modelo de hipernocicepção térmica induzida por capsaicina (A) e (B). N de 8-10 animais, dose = 100 µmol/Kg, via oral, *P <0,05 comparados ao veículo.

Descrição detalhada

10 A produção e secreção de mediadores liberados nos processos e doenças inflamatórias são dependentes da cascata de sinalização intracelular regulada pelas proteínas quinases e fosfatases. As quinases são responsáveis pela fosforilação de proteínas nas células, tendo o ATP como substrato, enquanto as fosfatases regulam esta fosforilação. Nos últimos anos as quinases tornaram-se o alvo farmacológico mais estudado pelas
15 indústrias farmacêuticas na busca por inibidores destas proteínas para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas.

Os compostos aril e/ou hetero aril ureias funcionalizados de **fórmula geral (I) e (II)**, assim como seus sais e solvatos e/ou polimorfos que são objeto desta invenção, são capazes de inibir as proteínas quinases, sendo mais preciso as da família MAPK tais
20 como as proteínas quinases reguladas extracelularmente (ERKs), proteínas quinases da junção-C N-terminal (JNKs) proteínas quinases ativadas por estresse (MAPK p38) e a ERK5 (também conhecida como BMK1), sendo mais preferencialmente, ainda, para a presente invenção, a inibição da proteína quinase MAPKp-38 e suas isoformas. A inibição das MAPK p-38 pelos compostos se prevalece pelo fato dos mesmos ligarem-se a um
25 sítio diferente do ATP, conhecido como sítio alostérico. Após essa ligação as MAPK p-38 diminuem sua afinidade pelo seu substrato natural, o ATP, assim interrompendo a

cascata de ativação e transcrição de citocinas pró-inflamatórias envolvidas em processos e doenças inflamatórias,



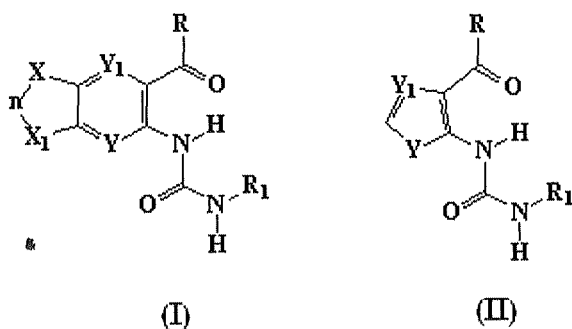
onde, tanto para o composto de **fórmula geral (I) e (II)** R pode ser qualquer grupo
 5 cicloalcanos de 3 a 7 átomos de carbono, grupo alquila de 1 a 7 átomos de carbono, arila
 e heteroarila; sendo que tais radicais podem ainda ser opcionalmente substituídos,
 insaturados e/ou ramificados. Sendo preferencialmente para R um grupo OH, OCH₃,
 OC₂H₅, OCH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, NH₂, NHCH₃, NHC₂H₅, NHCH(CH₃), NC(CH₃)₃,
 N(C₂H₅)₂, N(CH₃)₂, NHNH₂; onde Y pode ser C, CH, N, NH; onde Y1 pode ser C,
 10 CH, N, NH; onde R1 qualquer grupo cicloalcanos de 3 a 7 átomos de carbono, grupo
 alquila de 1 a 7 átomos de carbono, arila e heteroarila; sendo que tais radicais podem
 ainda ser opcionalmente substituídos, insaturados e/ou ramificados. Sendo
 preferencialmente para este radical R1 um grupo cicloheptila, ciclohexila, ciclopentila,
 ciclobutila, ciclopropila. Alquil linear, alquil ramificado, aril e heteroaril.

15 Somente para o composto de **fórmula geral (I)**, onde X pode ser H, O, OH,
 OCH₃, N, NH, NH₂; onde X1 pode ser H, O, OH, OCH₃, CH₂, N, NH, NH₂; onde n
 pode ser 0, CH₂, CH, C₂H₄.

Os compostos de fórmula geral (I) e (II), assim como seus sais e/ou solvatos e/ou
 polimorfos, além de atuarem na inibição das proteínas quinases da família MAPK, são
 20 capazes de modular a expressão das citocinas pró-inflamatórias TNF e IL1 β . Essa
 modulação é estabelecida devido a esses compostos competirem pelo sítio de ligação

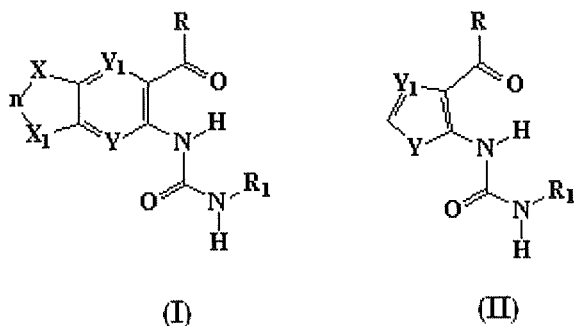
das citocinas. Quando os compostos (I) e (II) ligam-se ao sitio desencadeiam uma resposta antagonista às das citocinas proinflamatórias citadas anteriormente. Dessa forma, esses compostos ao ligarem-se a este sitio promovem a paralização da cascata de ativação que seria gerada pelas citocinas proinflamatórias.

5 Os compostos de formula geral (I) e (II)



onde, tanto para o composto de **fórmula geral (I) e (II)** R pode ser qualquer grupo cicloalcanos de 3 a 7 átomos de carbono, grupo alquila de 1 a 7 átomos de carbono, arila e heteroarila; sendo que tais radicais podem ainda ser opcionalmente substituídos, insaturados e/ou ramificados. Sendo preferencialmente para R um grupo OH, OCH₃, OC₂H₅, OCH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, NH₂, NHCH₃, NHC₂H₅, NHCH(CH₃), NC(CH₃)₃, N(C₂H₅)₂, N(CH₃)₂, NHNH₂; onde Y pode ser C, CH, N, NH; onde Y1 pode ser C, CH, N, NH; onde R1 qualquer grupo cicloalcanos de 3 a 7 átomos de carbono, grupo alquila de 1 a 7 átomos de carbono, arila e heteroarila; sendo que tais radicais podem ainda ser opcionalmente substituídos, insaturados e/ou ramificados. Sendo preferencialmente para este radical R1 um grupo cicloeptila, cicloexila, ciclopentila, ciclobutila, ciclopropila. Alquil linear, alquil ramificado, aril e heteroaril. Somente para o composto de **fórmula geral (I)**, onde X pode ser H, O, OH, OCH₃, N, NH, NH₂; onde X1 pode ser H, O, OH, OCH₃, CH₂, N, NH, NH₂; onde n pode ser 0, CH₂, CH, C₂H₄.

O processo de síntese dos compostos de **fórmula geral (I)** e **(II)** compreende a formação de um intermediário carbamato funcionalizado, obtido pela reação entre uma amina funcionalizada e *p*-nitrofenil-cloroformato.



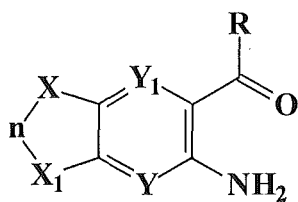
5 O processo de síntese do composto de **fórmula geral (I)** e **(II)** são divididos nas seguintes etapas:

Etapa (a)- Condensação da amina de **fórmula molecular (III)** e/ou **fórmula molecular (IV)** ao *p*-nitrofenil-cloroformato, para obtenção do carbamato de **fórmula geral (V)** e/ou **fórmula geral (VI)**

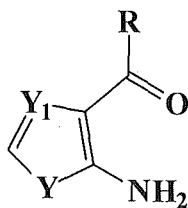
10 Etapa (b) – Adição nucleofílica, seguida de eliminação, de aminas funcionalizadas (NH₂R₁) ao intermediário carbamato de **fórmula geral V e/ou VI**.

O que difere no processo de síntese do composto fórmula geral (I) para composto de fórmula geral (II) está relacionado com a amina precursora. No caso da síntese do composto **fórmula geral (I)**, a amina precursora é a de **fórmula geral (III)**, no caso do
 15 composto de **fórmula geral (II)** a amina precursora é a de **fórmula geral (IV)**. As demais etapas do processo são idênticas para os 2 compostos, sendo respeitado o número de etapas, todas as concentrações, todos os solventes envolvidos, todos os métodos de separação e purificação, assim como as temperaturas e pressões.

A etapa (a) ocorre pela adição nucleofílica da amina de **fórmula geral (III)**,
 20 para síntese do composto de **fórmula geral (I)**, ou a amina de **fórmula geral (IV)** para a formação do composto de **fórmula geral (II)**.



Formula Geral (III)



Formula Geral (IV)

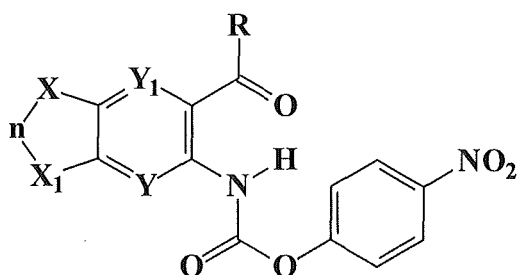
onde os radical R pode ser OH, OCH₃, OC₂H₅, OCH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, NH₂, NHCH₃, NHC₂H₅, NHCH(CH₃)₂, NHC(CH₃)₃, N(C₂H₅)₂, N(CH₃)₂; onde Y pode ser C, O; onde Y1 pode ser N, CH, NH; onde X pode ser H, O, OH, OCH₃, CH₂, N, NH, NH₂; e onde X1 pode ser H, O, OH, OCH₃, CH₂, N, NH, NH₂, com o *p*-nitrofenil-cloroformato, em meio de clorofórmio.

A reação inicia com a adição de 0,2 a 2 mmol da amina escolhida, sendo preferencialmente de 0,5 a 1,0 mmol da amina precursora em um balão contendo clorofórmio e *p*-nitrofenil-cloroformato. A mistura é mantida a temperatura ambiente sob processo de agitação magnética por até 24 horas. A etapa é finalizada com a formação de um composto, o carbamato de fórmula geral V e/ou VI. A purificação do carbamato intermediário é realizada pela recristalização em solvente orgânico como etanol, propanol, hexano, propanona, sendo preferencialmente o hexano, sendo mais preferencialmente ainda o n-hexano.

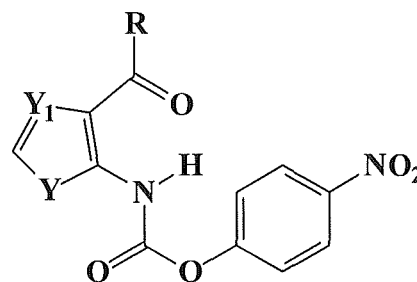
15

A etapa (b) baseia-se no tratamento do intermediário carbonato funcionalizado de fórmula geral (V) e/ou fórmula geral (VI) com uma amina funcionalizada (NH₂R₁), para obtenção da aril e/ou hetero aril ureias funcionalizadas de fórmula geral (I) e (II), os quais são purificados por recristalização utilizando um solvente orgânico ou em mistura de solvente orgânico-água, este solvente orgânico pode ser etanol, propanol, isopropanol, isobutanol, acetona, acetato, diclorometano, sendo preferencialmente o etanol, sendo mais preferencialmente ainda a mistura etanol/água na proporção de 1:1.

Sendo este intermediário carbonato funcionalizado, preparado na etapa anterior (a), apresenta **fórmula geral V e/ou VI**



Formula Geral (V)



Formula Geral (VI)

onde

os radical R pode ser OH, OCH₃, OC₂H₅, OCH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, NH₂, NHCH₃,
 5 NHC₂H₅, NHCH(CH₃)₂, NHC(CH₃)₃, N(C₂H₅)₂, N(CH₃)₂; onde Y pode ser C, O; onde
 Y1 pode ser N, CH, NH; onde W pode ser N, CH, NH; onde X pode ser H, O, OH,
 OCH₃, CH₂, N, NH, NH₂; e onde X1 pode ser H, O, OH, OCH₃, CH₂, N, NH, NH₂.

A amina funcionalizada possui **fórmula geral (NH₂-R₁)**, onde o radical R₁ pode ser
 qualquer grupo cicloalcanos de 3 a 7 átomos de carbono, grupo alquila de 1 a 7 átomos
 10 de carbono, arila e heteroarila; sendo que tais radicais podem ainda ser opcionalmente
 substituídos, insaturados e/ou ramificados.

O quarto objeto da invenção consiste numa composição farmacêutica contendo
 isoladamente ou em associações os compostos aril e/ou hetero aril ureias
 funcionalizados de **fórmula geral (I) e/ou (II)**, e/ou seus sais e solvatos e/ou
 15 polimorfos, na inibição das proteínas quinases da família MAPK, preferencialmente a
 MAPK p38 e suas isoformas p38 α , p38 β , p38 γ e p38 δ , em mamíferos humanos e não
 humanos. Para tal formulação aceitamos, além dos compostos ditos acima, outras
 substâncias farmacêuticamente não ativas como adjuvantes, excipientes, dispersantes,
 antioxidantes, emolientes, edulcorantes, flavorizantes, conservantes, além de outras
 20 substâncias farmacêuticamente não ativas já conhecidas por um técnico na arte.

O nosso quinto objeto é uma composição farmacêutica contendo isoladamente ou em associações os compostos aril e/ou hetero aril ureias funcionalizados de **fórmula geral (I) e (II)**, e/ou seus sais e solvatos e/ou porlimorfos, para a modulação da expressão das leucinas proinflamatórias TNF e IL1 β em animais mamíferos humanos e não humanos. Outras substâncias farmacêuticamente não ativas já conhecidas no estado da arte estão incluídas nesta composição, sendo preferencialmente adjuvantes, excipientes, dispersantes, antioxidantes, emolientes, edulcorantes, flavorizantes, conservantes.

A concentração dos compostos encontrada nestas composições são todas aquelas farmacêuticamente aceitáveis para os mesmo, podendo variar de 0,026 mmol a 2,6 mmol, sendo preferencialmente, 0,078 mmol a 0,78 mmol.

O nosso sexto objeto descreve o uso da composição farmacêutica contendo isoladamente ou em associações os compostos aril e/ou hetero aril uréias funcionalizados de formula geral (I) e (II), e/ou seus sais e solvados e/ou polimorfos, para produção de um medicamento utilizado no tratamento e/ou prevenção de doenças inflamatórias agudas e/ou crônica associados com a inibição das proteínas quinases da família MAPK e na modulação da expressão das leucinas proinflamatórias TNF e IL1 β , em animais mamíferos humanos e não humanos.

O último objeto desta invenção está relacionado com o uso de uma composição farmacêutica contendo isoladamente ou em associações os compostos aril e/ou hetero aril uréias funcionalizados de fórmula geral (I) e (II), e /ou seus sais e solvatos e/ou polimorfos, para a produção de um medicamento utilizado no tratamento e/ou prevenção de distúrbios relacionados à dor aguda e/ou crônica e/ou neuropática em animais mamíferos humanos e não humanos. Esses compostos são capazes de modular a expressão e/ou produção de TNF e IL1 β e/ou inibir as proteínas quinases da família

MAPK.

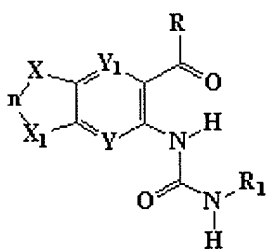
Tais distúrbios e doenças ditas anteriormente incluem as diferentes formas de artrite, preferencialmente a artrite reumatoide, osteoartrite, Lúpus, psoríase, doença de Crohn, asma, COPD, melanoma, doença de Alzheimer, mal de Parkinson. Além da dor
5 aguda e/ou crônica, incluindo a dor neuropática, associada aos distúrbios citados e/ou a qualquer manifestação álgica (i.e. dolorosa) dependente da participação das MAPKs, preferencialmente a MAPK p38, e/ou de citocinas proinflamatórias, particularmente IL1 β e TNF α .

* Os medicamentos ditos anteriormente podem ser encontrados em diversas formas
10 farmacêuticas descritas no estado da arte, entretanto, sendo preferencialmente as formas farmacêuticas de uso através da via oral. Mais preferencialmente, ainda, para esta invenção, as formas farmacêuticas de uso por via oral são comprimidos, pastilhas, cápsulas, drágeas, pílulas, xaropes, suspensão, emulsão e soluções, incluindo-se as formas farmacêuticas orais de liberação prolongada, lenta ou sustentada.

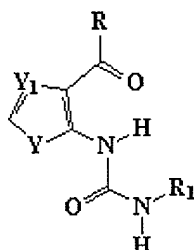
Reivindicações

1. Compostos aril e/ou hetero aril uréia **caracterizados por** apresentarem fórmula geral (I) e (II)

5



(I)



(II)

sendo R qualquer grupo dentre cicloalcanos de 3 a 7 átomos de carbono, grupo alquila de 1 a 7 átomos de carbono, arila e heteroarila; sendo que tais radicais podem ainda ser opcionalmente substituídos, insaturados e/ou ramificados, sendo preferencialmente OH, OCH₃, OC₂H₅, OCH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, NH₂, NHCH₃, NHC₂H₅, NHCH(CH₃)₂, NHC(CH₃)₃, N(C₂H₅)₂, N(CH₃)₂, NHNH₂;

X sendo selecionado dentre H, O, OH, OCH₃, N=, NH, NH₂;

X₁ sendo selecionado dentre H, O, OH, OCH₃, CH₂, N=, NH, NH₂;

n podendo ser 0, CH₂, CH=, C₂H₄;

Y ser selecionado dentre CH, N, NH, O, C-W;

Y₁ ser selecionado dentre CH, N, NH, O, C-W;

R₁ ser qualquer grupo de cicloalcanos de 3 a 7 átomos de carbono, grupo alquila de 1 a 7 átomos de carbono, sendo que tais radicais podem

ainda ser opcionalmente substituídos, insaturados e/ou ramificados,

20

sendo preferencialmente um grupo cicloheptila, ciclohexila, ciclopentila, ciclobutila, ciclopropila, alquil linear, alquil ramificado,

W sendo selecionado dentre N, CH, NH

seus sais farmaceuticamente aceitáveis e/ou solvatos e/ou polimorfos.

5

2. Compostos de fórmula geral (I) e (II) de acordo com a reivindicação 1 **caracterizado por** inibirem, assim como seus sais e/ou solvatos e/ou polimorfos, as proteínas quinases pertencentes à família das MAPK, sendo preferencialmente ERKs, JNKs, ERK5, sendo mais preferencialmente ainda MAPK p38 e suas isoformas, em animais mamíferos humanos e não humanos.

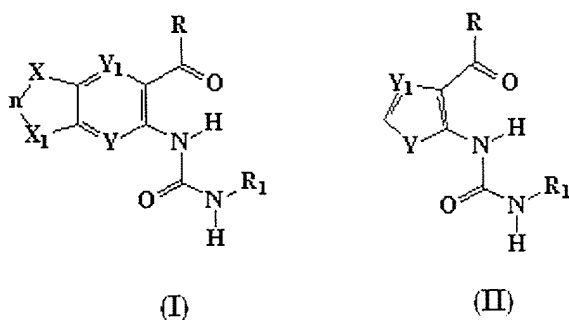
10

3. Compostos de fórmula geral (I) e (II) de acordo com as reivindicação 1 **caracterizados por** modularem e/ou inibirem, assim como seus sais e/ou solvatos e/ou polimorfos, a expressão de interleucinas tais como TNF e IL1 β em animais mamíferos humanos e não humanos.

15

4. Processo de síntese dos compostos aril e/ou hetero aril uréias funcionalizados de fórmula geral (I) e (II),

20



(I)

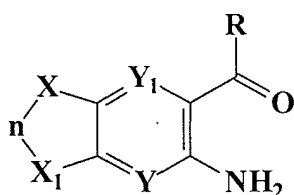
(II)

caracterizados por apresentarem as seguintes etapas:

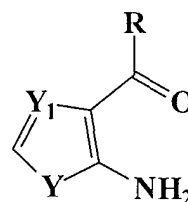
- 5 a) Adição nucleofílica entre amina e *p*-nitrofenil-cloroformato em clorofórmio;
- b) Manter a mistura à temperatura ambiente sob processo de agitação magnética por até 24 horas, levando a formação de moléculas de carbamato intermediário;
- 10 c) Purificar, o carbamato intermediário, obtido na etapa anterior, através do processo de recristalização em um solvente orgânico;
- d) Promover a reação de adição nucleofílica do carbamato intermediário recristalizado, na etapa anterior, com amina funcionalizada de fórmula (NH₂-R₁), onde R₁ pode ser qualquer grupo cicloalcano de 3 a 7 átomos de carbono, grupo alquila de 1 a 7 átomos de carbono, podendo ser substituído, insaturados e/ou ramificados;
- 15 e) Adicionar à reação, um solvente orgânico ou uma mistura de solvente orgânico-água;
- f) Purificar os compostos aril e hetero aril de fórmula geral (I) e (II) após a recristalização.

20

5. Processo de síntese de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pela amina precursora apresentar fórmula molecular (III) ou (IV)



Formula Geral (III)



Formula Geral (IV)

25

onde:

R poder ser selecionado dentre OH, OCH₃, OC₂H₅, OCH(CH₃)₂,
OC(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, NH₂, NHCH₃, NHC₂H₅, NHCH(CH₃)₂, NHC(CH₃)₃,
N(C₂H₅)₂, N(CH₃)₂, NHHH₂;

Y é selecionado dentre CH, N, NH, C- W, O

5 Y1 é selecionado dentre CH, N, NH, C- W, O

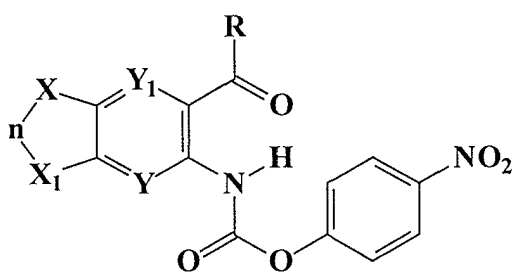
X é selecionado dentre H, O, OH, OCH₃, CH₂, N=, NH, NH₂

n podendo ser 0, CH₂, CH=, C₂H₄

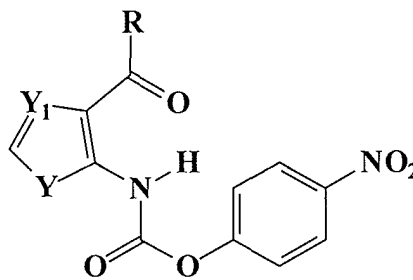
W sendo selecionado dentre N, CH, NH

10 6. Processo de síntese de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado pela** etapa (a) iniciar com uma concentração variando de 0,2 a 2 mmol da amina precursora, sendo preferencialmente 0,5 a 1,0 mmol.

15 7. Processo de síntese de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado pelo** carbamato intermediário obtido na etapa (b) possuir fórmula geral (V) ou (IV).



Formula Geral (V)



Formula Geral (VI)

onde,

20 R é selecionado dentre OH, OCH₃, OC₂H₅, OCH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, NH₂,
NHCH₃, NHC₂H₅, NHCH(CH₃)₂, NHC(CH₃)₃, N(C₂H₅)₂, N(CH₃)₂, NHHH₂

Y é selecionado dentre CH, N, C-W, NH, O

Y1 é selecionado dentre CH, N, C-W, NH, O

X é selecionado dentre H, O, OH, OCH₃, CH₂, N=, NH, NH₂

X1 é selecionado dentre H, O, OH, OCH₃, CH₂, N=, NH, NH₂

N podendo ser O, CH₂, CH=, C₂H₄

W é selecionado dentre N, CH, NH

5

8. Processo de síntese de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado pelo** solvente orgânico utilizado na etapa (c) de recristalização poder ser o etanol, propanol, hexano, propanona, sendo preferencialmente, o hexano e mais preferencialmente ainda o n-hexano.

10

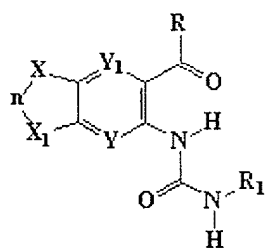
9. Processo de síntese de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado pelo** solvente orgânico empregado no processo de cristalização da etapa (e) pertencer ao grupo consistido de etanol, propanol, isopropanol, isobutanol, acetona, acetato, diclorometano, sendo preferencialmente o etanol.

15

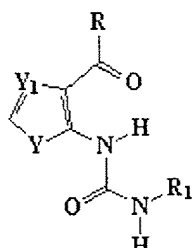
10. Processo de síntese de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado pela** mistura solvente orgânico-água empregado no processo de cristalização da etapa (e) ocorrer na proporção 1:1.

20

11. Composição farmacêutica **caracterizada por** conter os compostos aril e/ou hetero aril de fórmula geral (I) e (II), seus sais e/ou seus solvatos e/ou polimorfos, isoladamente ou em associação



(I)



(II)

e um veículo farmacêticamente aceitável, onde os radicais substituintes passem o mesmo significado da reivindicação 1.

5 12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, **caracterizada por** apresentar substâncias farmacêticamente não ativas como adjuvantes, excipientes, dispersantes, antioxidantes, edulcorantes, flavorizantes.

10 13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, **caracterizada pelos** compostos ativos farmacêticamente, de fórmula geral (I) e (II), estarem em uma concentração que pode variar de 0,026 mmol a 2,6 mmol, sendo preferencialmente 0,078 mmol a 0,78 mmol.

15 14. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, **caracterizada por** modularem a expressão de citocinas próinflamatórias, exemplo do TNF e IL1 β .

20 15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, **caracterizada por** inibirem as proteínas da família MAPK, sendo preferencialmente a MAPK p-38.

16. Uso da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado por** serem usadas para a produção de um medicamento utilizado no tratamento e/ou prevenção de distúrbios relacionados à dor aguda e/ou crônica e/ou neuropática em animais mamíferos humanos e não humanos.

17. Uso da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado pelo** medicamento ser encontrado em diversas formas farmacêuticas descrita no estado da arte, sendo preferencialmente, por via oral, mais preferencialmente ainda, os comprimidos, pastilhas, cápsulas, drágeas, pílulas, xaropes, suspensões, emulsões, incluindo as formas farmacêuticas orais de liberação prolongada, lenta ou sustentada.

Figura 1

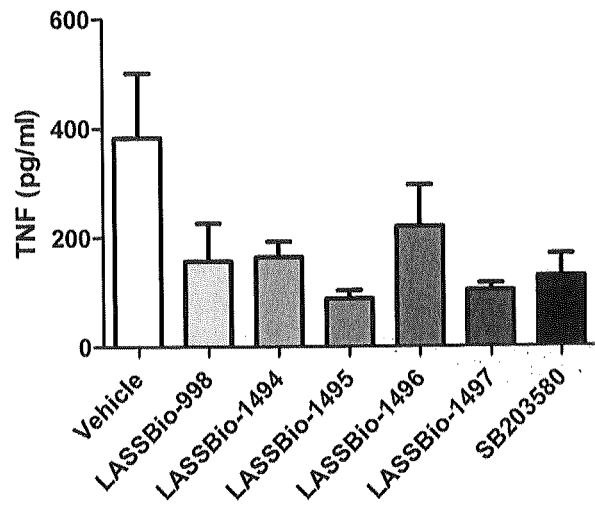
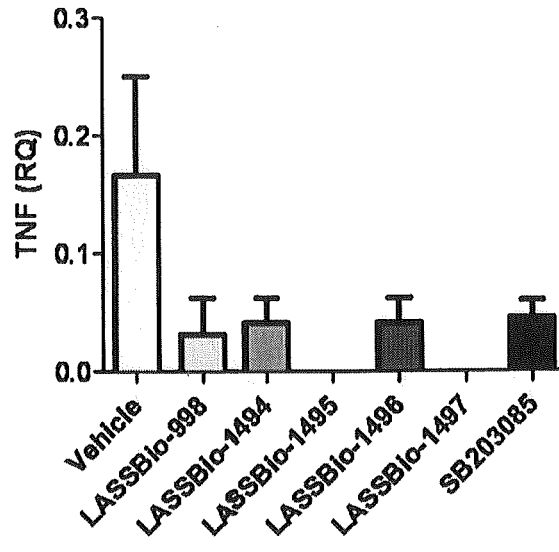


Figura 2

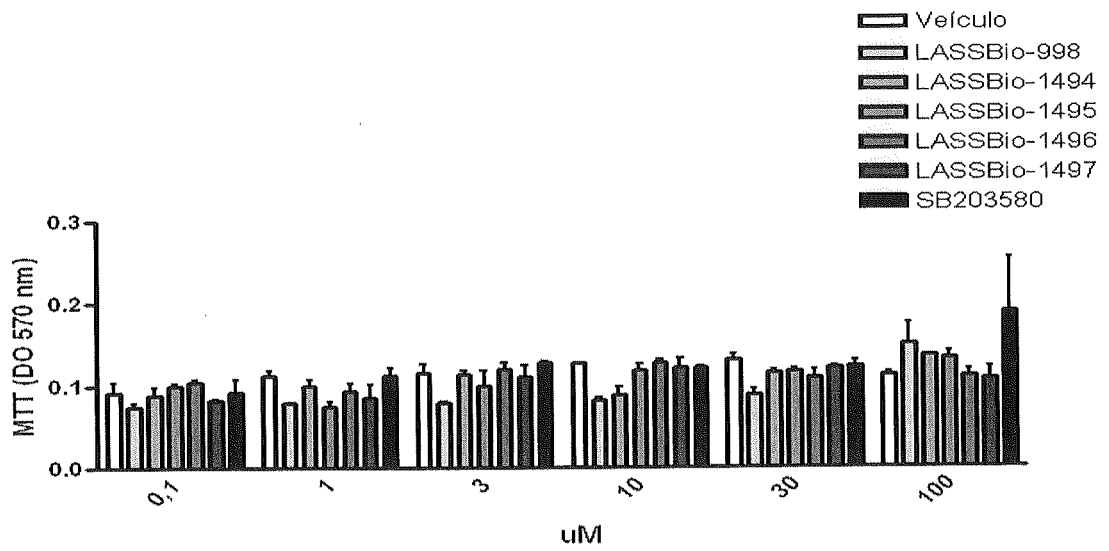


Figura 3

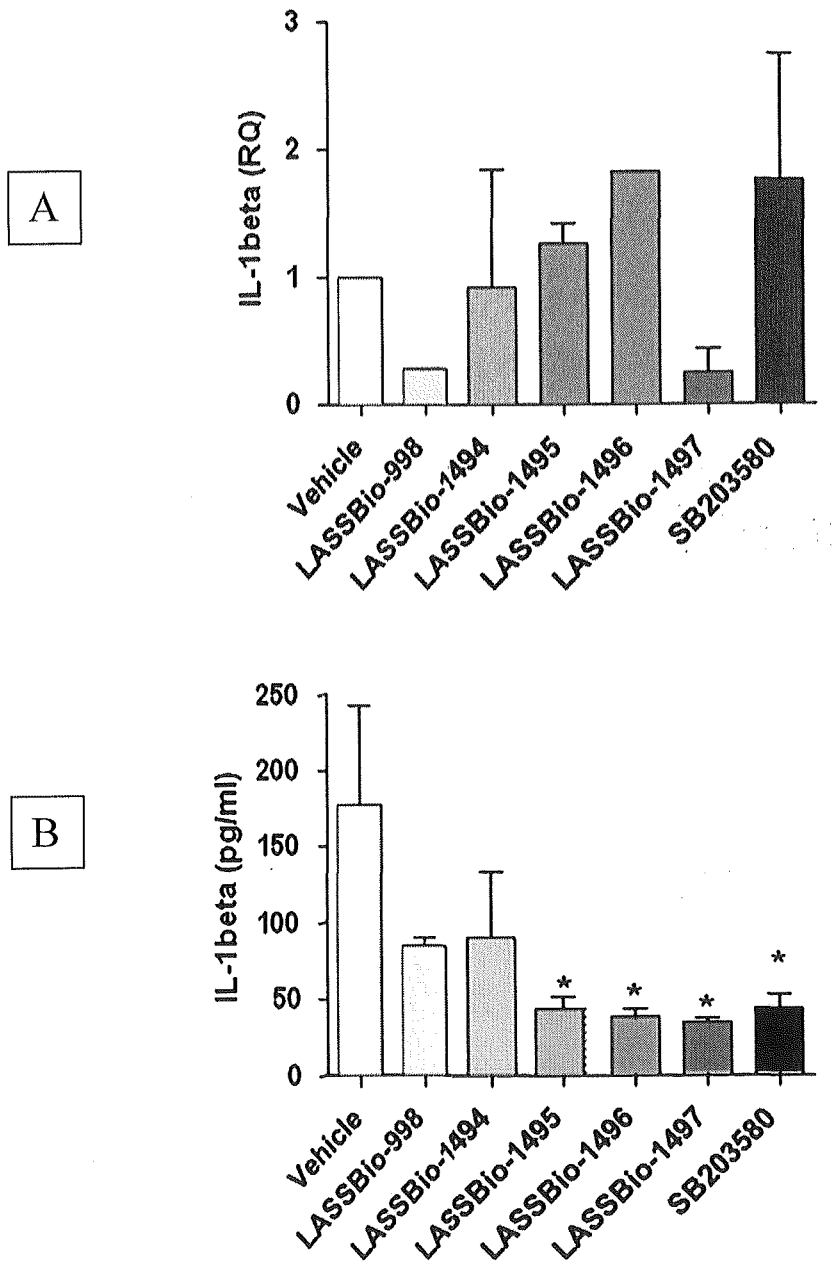


Figura 4

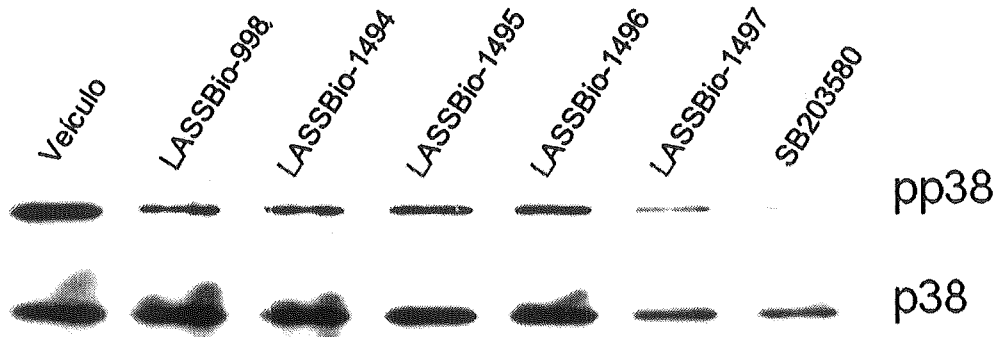
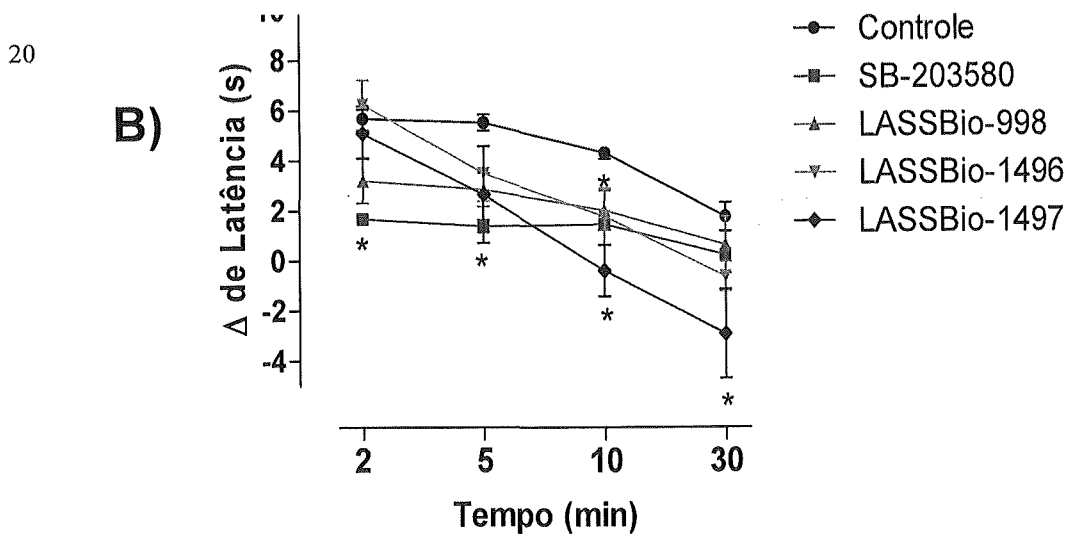
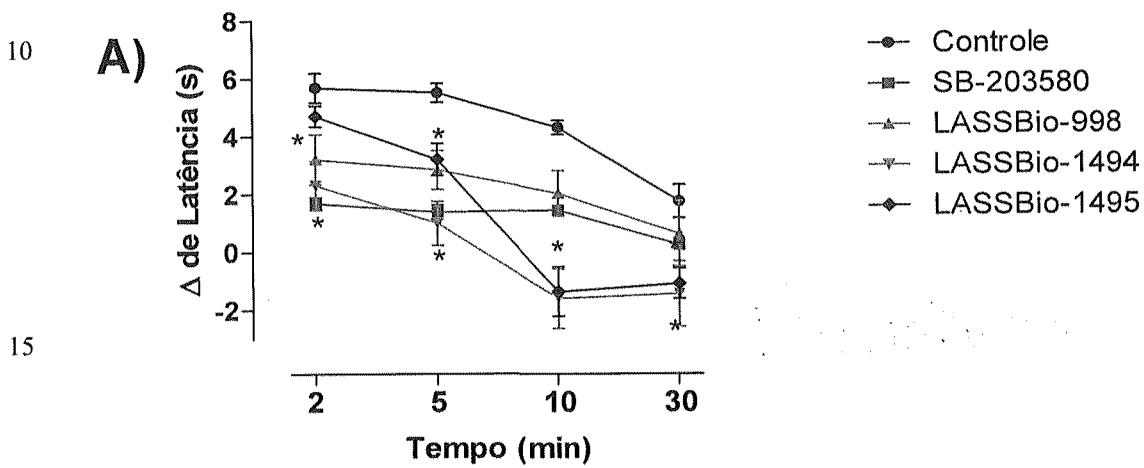


Figura 5



Resumo**COMPOSTOS ARIL E/OU HETERO ARIL URÉIAS FUNCIONALIZADOS;****PROCESSO DE SÍNTESE DESSES COMPOSTOS; COMPOSIÇÃO****5 FARMACÊUTICA CONTENDO TAIS COMPOSTOS E USOS**

A presente invenção refere-se a compostos aril e/ou heteroaril uréias funcionalizados de fórmula geral (I) e (II), assim como seus sais e/ou solvatos e polimorfos capazes de atuar na inibição de proteínas quinases da família MAPK e, 10 ainda, na modulação das citocinas como TNF e IL1 β . Além disso, a invenção descreve um processo sintético para tais compostos, o preparo de uma composição farmacêutica que será utilizada na produção de medicamentos para o tratamento ou prevenção de distúrbios associados à dor aguda ou crônica, bem como no tratamento de doenças de natureza inflamatórias, sendo esta inflamação aguda ou crônica.