



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

(11) PI 0415053-8 B1



(22) Data do Depósito: 06/10/2004

(45) Data de Concessão: 31/12/2019

(54) Título: INIBIDOR DE GLICOPROTEÍNA-P, MÉTODO PARA PREPARAR O MESMO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE O MESMO

(51) Int.Cl.: C07D 401/14.

(30) Prioridade Unionista: 07/10/2003 KR 10-2003-0069582.

(73) Titular(es): HANMI SCIENCE CO., LTD..

(72) Inventor(es): KEUK CHAN BANG; MI YOUNG CHA; YOUNG GIL AHN; MAENG SUP KIM; GWAN SUN LEE; YOUNG JIN HAM.

(86) Pedido PCT: PCT KR2004002550 de 06/10/2004

(87) Publicação PCT: WO 2005/033097 de 14/04/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 04/04/2006

(57) Resumo: "INIBIDOR DE P-GLICOPROTEÍNA, MÉTODO PARA PREPARAR O MESMO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE O MESMO". A biodisponibilidade de um agente anticancerígeno é aumentada quando o agente anticancerígeno é administrado junto com uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

"INIBIDOR DE GLICOPROTEÍNA-P, MÉTODO PARA PREPARAR O MESMO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE O MESMO"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a um inibidor de glicoproteína-p eficaz e a um sal farmacologicamente aceitável deste, um método para preparar o mesmo e uma composição farmacêutica que contém o mesmo como um ingrediente ativo.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

É conhecido que muitos agentes anticancerígenos, p. ex., alcalóide da vinca, antraciclina, epipedofilotoxina, paclitaxel e docetaxel, tornam-se eficazes quando administrados a um paciente que apresenta resistência a múltiplas drogas (MDR) a qual tenha sido causada pela presença de glicoproteína-p superexpressa no paciente. A glicoproteína-p inibe o acúmulo intracelular do agente anticancerígeno administrado pelo bombeamento do agente para fora da célula (D. W. Shen, et al., *Science* (1986), 232, 643-645; e Schinkel, et al., *Cell* (1994), 77, 491-502). Conseqüentemente, houve muitas tentativas para aumentar a biodisponibilidade dos agentes acima mencionados pela incorporação nestes de um inibidor de glicoproteína-p.

Visto que os inibidores convencionais de glicoproteína-p, assim como verapamil e ciclosporina A, causam graves efeitos adversos, p. ex., declínio da pressão sanguínea e supressão da imunidade, um número de novos inibidores de glicoproteína-p assim como piperidino-2-carboxilato, acridina, piperazina-2,5-diona, ácido

antranílico e derivados de metanodibenzosuberano foram desenvolvidos. Entretanto, tais inibidores de glicoproteína-p recém-introduzidos foram relatados como possuindo toxicidade e outros problemas (veja Publicação PCT No. WO 94/07858; WO 92/12132; WO 96/20180 e 98/17648; e WO 98/22112).

Conseqüentemente, os presentes inventores esforçaram-se para desenvolver um inibidor de glicoproteína-p que seja livre dos problemas acima, e encontraram um novo composto que nitidamente aumenta a biodisponibilidade dos agentes anticancerígenos pela supressão da glicoproteína-p.

RESUMO DA INVENÇÃO

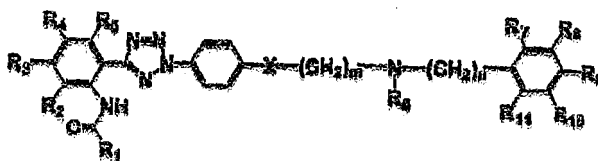
Conseqüentemente, é um objetivo da presente invenção prover um composto que possa ser utilizado como um inibidor eficaz de glicoproteína-p, para aumentar a biodisponibilidade de um agente anticancerígeno, enquanto minimiza efeitos adversos.

Um outro objetivo da presente invenção é prover um processo para preparar tal composto.

Um objetivo adicional da presente invenção é prover uma composição farmacêutica que contenha tal composto.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

De acordo com um aspecto da presente invenção, são proporcionados um composto de fórmula (I) e um sal farmacêuticamente aceitável deste:



(I)

em que,

R_1 é aril, heteroaril, acrilaril, acril-heteroaril, heterocicloalquenil ou carbociclo, que é substituído opcionalmente com um ou mais substituintes selecionados de alquil C_{1-5} , hidróxi, alcóxi C_{1-5} , halogênio, trifluormetil, nitro e amino;

Cada um dentre R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} e R_{11} é independentemente hidrogênio, hidróxi, halogênio, nitro, alquil ou alcóxi C_{1-5} , R_6 e R_{11} estando opcionalmente fusionados juntos para formar um anel de 4 a 8 membros;

Cada um entre m e n é independentemente um número inteiro variando de 0 a 4; e

X é CH_2 , O ou S.

Ao contrário dos inibidores de glicoproteína-p convencionais, p. ex., ciclosporina A, cinchonina e verapamil, o composto de fórmula (I) por si só não possui atividade farmacológica e conseqüentemente, não causa efeitos colaterais, ao mesmo tempo aumenta a biodisponibilidade de agentes anticancerígenos pela inibição da atividade da glicoproteína-p.

No composto de fórmula (I) da presente invenção, o R_1 preferido não é substituído ou é substituído por fenil, piridina, pirazina, quinolina, isoquinolina, quinazolina,

quinexalina, pirazol, imidazol, triazol, oxazol, tiazol, oxadiazol, tiadiazol, benzotiazol, benzoxazol, cromona, quinolona, cinâmico ou acril quinolona.

Exemplos representativos do composto de fórmula

5 (I) incluem:

[2-(2-4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-
isoquinolin-2-il)-etil]-fenil)-2H-tetrazol-5-il)-4,5-
dimetóxi-fenil]-amida de ácido quinolino-3-carboxílico;

10 [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-
isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-
dimetóxi -fenil]-amida de ácido quinolino-2-carboxílico;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-
isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-
dimetóxi -fenil]-amida de ácido isequinolino-3-carboxílico;

15 [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-
isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-
dimetóxi -fenil]-amida de ácido quinolino-8-carboxílico;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-
isequinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-
20 dimetóxi -fenil]-amida de ácido isequinolino-1-carboxílico;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-
isequinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-
dimetóxi -fenil]-amida de ácido quinolino-4-carboxílico;

25 [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-
isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-
dimetóxi -fenil]-amida de ácido 4-metóxi-quinolino-2-
carboxílico;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-

isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi -fenil]-amida de ácido guinoxalino-2-carboxílico;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-

5 dimetóxi -fenil]-amida de ácido piridino-2-carboxílico;

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi -fenil]-nicotinamida;

10 N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi -fenil]-isonicotinamida;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi -fenil]-amida de ácido piraizino-2-carboxílico;

15 N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi -fenil]-benzamida;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-

20 dimetóxi -fenil]-amida de ácido naftaleno-2-carboxílico;

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi -fenil]-2-flúor-benzamida;

25 N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi -fenil]-3-flúor-benzamida;

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-

dimetóxi -fenil]-4-flúor-benzamida;

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-
isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-
dimetóxi -fenil]-3,4-diflúor-benzamida;

5 [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-
isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-
dimetóxi -fenil]-amida de ácido tiofeno-3-carboxílico;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-
isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-
10 dimetóxi -fenil]-amida de ácido furano-3-carboxílico;
[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-
isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-
dimetóxi -fenil]-amida de ácido 4-oxo-4H-cromeno-2-
carboxílico;

15 [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-
isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-
dimetóxi -fenil]-amida de ácido 6-metil-4-oxo-4H-cromeno-2-
carboxílico;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-
20 isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-
dimetóxi -fenil]-amida de ácido 5-hidróxi-4-oxo-4H-cromeno-
2-carboxílico;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-
isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-
25 dimetóxi -fenil]-amida de ácido 5-metóxi-4-oxo-4H-cromeno-2-
carboxílico;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-
isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-

dimetóxi -fenil]-amida de ácido 6-flúor-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-

5 dimetóxi -fenil]-amida de ácido 6-bromo-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-

dimetóxi -fenil]-amida de ácido cinolino-4-carboxílico;

10 [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-

dimetóxi -fenil]-amida de ácido 4-oxo-4H-cromeno-3-carboxílico;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-

15 diflúor-fenil]-amida de ácido quinolino-3-carboxílico;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etilsulfanil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-

4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido quinolino-3-carboxílico;

20 2-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il-etil)-2H-tetrazol-5-il]-4,5-dimetóxi-fenil-amida de ácido quinolino-3-carboxílico;

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-

25 dimetóxi -fenil]-3-fenil-acrilamida;

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-

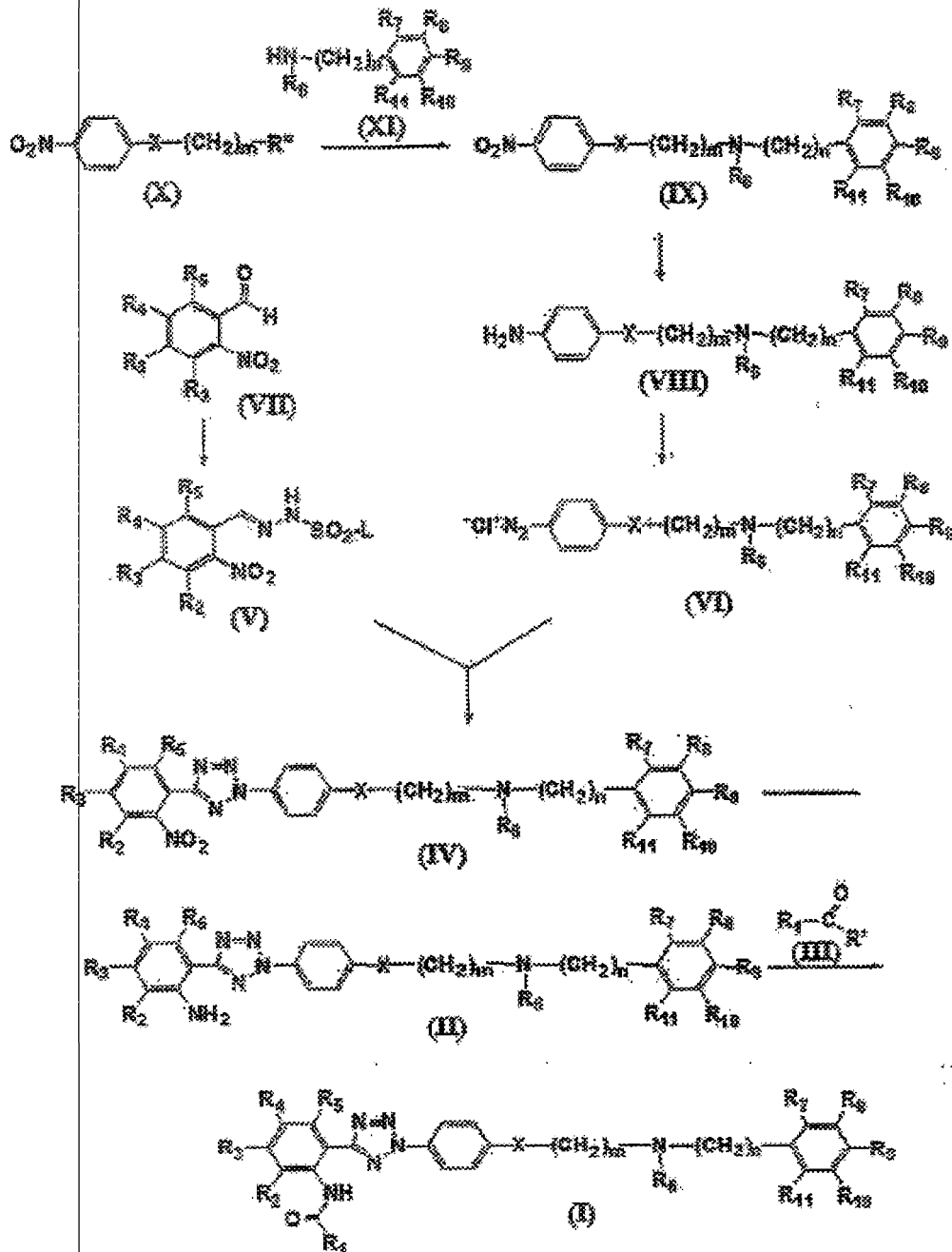
dimetóxi -fenil]-3-quinolin-3-il-acrilamida; e

(2-{2-[4-(2-{[2-(3,4-dimetóxi-fenil)-etil]-metil-amino}-etil)-fenil]-2H-tetrazol-5-il}-4,5-dimetóxi-fenil)-amida de ácido 4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico.

O composto de fórmula (I) pode ser preparado pelo

5 Esquema de Reação A, a seguir:

Esquema de Reação A



em que:

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, m, n$ e X possuem os mesmos significados como definido na fórmula (I);

R' e R'' são, cada um, independentemente OH, Cl ou
5 Br ; e

L é benzil ou tolil.

No Esquema de Reação A, o composto de fórmula (I) pode ser preparado por (i) ciclização de um composto de fórmula (V) com um composto de fórmula (VI) na presença de
10 uma base para obter um composto de fórmula (IV); (ii) hidrogenação de um composto de fórmula (IV) na presença de um catalisador para obter um composto de fórmula (II); e (iii) acilação do composto de fórmula (II) obtido na etapa (ii) com um composto de fórmula (III) na presença de uma
15 base ou um agente de condensação.

A base utilizada na etapa (i) pode ser selecionada de um grupo que consiste em piridina, trietilamina e diisopropiletilamina. A etapa (i) pode ser conduzida em um solvente como metanol, etanol, clorofórmio, diclorometano,
20 tetra-hidrofurano, éter etílico, hexano e tolueno e o composto de fórmula (VI) pode ser empregado em uma quantidade variando de 1 a 2 equivalentes baseados no equivalente 1 do composto de fórmula (V).

A etapa (ii) pode ser conduzida em um solvente
25 como metanol, etanol, clorofórmio, diclorometano, tetra-hidrofurano, éter etílico, hexano e tolueno, a uma temperatura no intervalo de 0 a 50°C; e o catalisador para a etapa (ii) pode ser selecionado do grupo que consiste em

catalisadores de paládio, platina e zinco.

Na etapa (iii), o composto de fórmula (III) pode ser empregado em uma quantidade variando de 1 a 1,5 equivalentes relativos a 1 equivalente do composto de fórmula (II). A base da etapa (iii) pode ser utilizada em uma quantidade variando de 1 a 2 equivalentes por 1 equivalente do composto de fórmula (II), enquanto o agente condensador pode estar presente em uma quantidade variando de 1 a 5 equivalentes, preferivelmente de 1 a 2 equivalentes por 1 equivalente do composto de fórmula (II). A base para a etapa (iii) inclui trietilamina, dipropiletilamina e piridina; e o agente condensador na etapa (iii) pode ser selecionado do grupo que consiste em 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida e 1-ciclohexil-3-(2-(morfolinoetil)carbodiimida) metil-p-toluenosulfonato, preferivelmente 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. No caso do agente condensador ser utilizado na etapa (iii), a 4-(dimetilamino)piridina pode ser adicionada como um catalisador em uma quantidade variando entre 0,05 e 0,3 equivalentes baseados em 1 equivalente do composto de fórmula (II). A acilação do composto de fórmula (II) pode ser efetuada em um solvente selecionado do grupo que consiste em diclorometano, clorofórmio, N,N-dimetilformamida, tetra-hidrofurano e 1,4-dioxano, preferivelmente diclorometano e clorofórmio, a uma temperatura variando entre -20°C e o ponto de ebulição do solvente empregado, preferivelmente entre 10 e 40°C.

No Esquema de Reação A, o composto de fórmula (V) pode ser preparado pela reação de um composto de fórmula (VII) com cloreto de toluenossulfonila ou cloreto de benzenossulfonila de acordo com o método descrito no
5 Bulletin of the Chemical Society of Japan Vol. 49(7), 1920-1923 (1976). Nesta reação, cloreto de toluenossulfonila ou cloreto de benzenossulfonila podem ser utilizados em uma quantidade no intervalo de 0,5 a 5 equivalentes, preferivelmente de 1 a 2 equivalentes, por 1 equivalente do
10 composto de fórmula (VII), e a reação pode ser conduzida em um solvente selecionado do grupo que consiste em clorofórmio, tetra-hidrofurano, etanol, metanol e água, a uma temperatura no intervalo de -10 a 20°C, preferivelmente de 0 a 5°C.

15 Além disso, o composto de fórmula (VI) pode ser preparado pela reação de um composto de fórmula (X) com um composto de fórmula (XI) na presença de uma base, p. ex., piridina, trietilamina ou diisopropiletilamina, para obter um composto de fórmula (IX), pela hidrogenação de um
20 composto de fórmula (IX) na presença de um catalisador para formar um composto de fórmula (VIII) e pela reação do composto de fórmula (VIII) com nitrito de sódio e HCl (veja Bulletin of the Chemical Society of Japan Vol. 49(7), 1920-1923 (1976)).

25 Nessa preparação, a reação entre o composto de fórmula (X) e o composto de fórmula (XI) pode ser efetuado em um solvente selecionado do grupo que consiste em metanol, etanol, clorofórmio, diclorometano, tetra-hidrofurano, éter

etílico, hexano e tolueno, a uma temperatura no intervalo de 0 a 50°C.

O catalisador adequado para essa preparação é um catalisador metálico como catalisadores de paládio, platina ou zinco e a hidrogenação do composto de fórmula (IX) pode ser conduzida em um solvente como metanol, etanol, clorofórmio, diclorometano, tetra-hidrofurano, éter etílico, hexano ou tolueno, a uma temperatura no intervalo de 0 a 50°C.

A quantidade de nitrito de sódio utilizada nessa preparação pode variar entre 1 e 5 equivalentes, preferivelmente entre 1 e 3 equivalentes, por 1 equivalente do composto de fórmula (VIII), enquanto HCl pode ser empregado em uma quantidade variando entre 0,5 e 1 equivalente baseada em 1 equivalente do composto de fórmula (VIII). A reação que converte o composto de fórmula (VIII) no composto de fórmula (VI) pode ser conduzida em um solvente como etanol, metanol ou água, a uma temperatura variando entre 0 e 50°C.

Ademais, a presente invenção abrange, no de seu âmbito, um sal farmacologicamente aceitável do inibidor de p glicoproteína-p de fórmula (I), derivado com um ácido inorgânico ou orgânico. Um ácido inorgânico ou orgânico preferido pode ser selecionado do grupo que consiste em ácido clorídrico, ácido bromídico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malônico, ácido succínico, ácido glutâmico, ácido fumárico, ácido málico,

ácido mandélico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido
ascórbico, ácido palmítico, ácido maléico, ácido
hidroximaléico, ácido benzóico, ácido hidrobenzóico, ácido
fenilacético, ácido cinâmico, ácido salicílico, ácido
5 metanosulfônico, ácido benzenossulfônico e ácido
toluenossulfônico.

O inibidor de glicoproteína-p da presente invenção
pode ser administrado em combinação com um agente
anticancerígeno, que não seja prontamente absorvido no trato
10 digestivo devido à ação inibitória da glicoproteína-p.
Assim, em um aspecto adicional, a presente invenção prevê
uma composição que compreende o inibidor de glicoproteína-p
de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável deste,
junto com um agente anticancerígeno, que é eficaz em:

15 (a) melhorar ou aumentar a eficácia de agente
anticancerígeno;

(b) aumentar ou restaurar a susceptibilidade de um
tumor ao agente anticancerígeno; ou

(c) reduzir ou reverter a MDR de um tumor ao
20 agente anticancerígeno independente da MDR ser adquirida,
induzida ou inata.

Exemplos preferidos de agente anticancerígeno
incluem taxano (p. ex., paclitaxel e docetaxel), alcalóide
da vinca (p. ex., vincristina, vinblastina e vinorelbina),
25 antraciclina (p. ex., daunomicina, daunorubicina,
doxorrubicina e aclarubicina), camptotecina (p. ex.,
topotecano e irinotecano), podofilotoxina (p. ex.,
etoposídeo e VP16), mitexantrena, actinomicina, colchicina,

gramicidina D e amsacrina.

Em um aspecto adicional, a presente invenção provê uma composição farmacêutica que compreende o composto de fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, como um ingrediente eficaz junto com veículos, excipientes e outros aditivos farmacêuticamente aceitáveis, para o tratamento de um mamífero que sofra de câncer:

(a) para melhorar ou aumentar a eficácia de uma agente anticancerígeno;

(b) para aumentar ou restaurar a susceptibilidade de um tumor ao agente anticancerígeno; ou

(c) para reduzir ou reverter a MDR de um tumor ao agente anticancerígeno independente da MDR ser adquirida, induzida ou inata.

A composição farmacêutica da presente invenção pode ser formulada para administração oral, ou administração parentérica como administração intramuscular, intravenosa ou transdérmica.

Para administração oral, a composição farmacêutica da presente invenção pode adotar a forma de comprimido, comprimido revestido, pó, cápsula gelatinosa rígida ou macia, solução, emulsão, microemulsão, ou dispersão aquosa preparada de uma maneira convencional junto com pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, como aglutinantes (p. ex., amido de milho pré-gelatinizado, polivinilpirrolidona e hidroxipropil metilcelulose); enchimentos (p. ex., lactose, celulose microcristalina e hidrogenofosfato de cálcio); lubrificantes (p. ex.,

estearato de magnésio, talco e sílica); desintegrantes (p. ex., laurilssulfato de sódio e glicolato de amido sódico). Estes comprimidos podem ser revestidos pelos métodos bem conhecidos na técnica. Preparações líquidas para administração oral podem tomar a forma de, por exemplo, 5 soluções, xaropes ou suspensões, ou elas podem ser apresentadas como um produto desidratado para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Tais preparações líquidas podem ser preparadas pelos métodos 10 convencionais juntos com pelo menos um aditivo farmacêuticamente aceitável, como um agente de suspensão (p. ex., xarope de sorbitol, um derivado de celulose e uma gordura hidrogenada comestível); um agente emulsionante (p. ex., lecitina e acácia); um veículo não aquoso (p. ex., óleo 15 de amêndoa, éster oleoso, álcool etílico e óleo vegetal fracionado); e um conservante (p. ex., metil ou propil-p-hidroxibenzoato e ácido sórbico). Estas preparações também podem conter pelo menos uma salina tamponada ou pelo menos um agente aromatizante, corante ou adoçante, como 20 apropriado.

A composição farmacêutica da presente invenção pode ser formulada para administração parentérica por injeção bolus ou infusão contínua. Formulações para injeção podem ser apresentadas em forma de dose única, p. ex., em 25 ampolas ou em recipientes multi-dose, com um conservante adicionado. As composições farmacêuticas podem tomar a forma de suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos, aquosos ou alcoólicos e conter agentes tensoativos,

suspensões ou emulsionantes, que podem ser selecionados de água, solução salina, solução de glicose, solução de similar a açúcar, álcool, glicol, éter (p. ex., polietilenoglicol 400), óleo, ácido graxo, éster de ácido graxo e glicerídeo.

5 A composição farmacêutica da presente invenção pode ser administrada sozinha, antes ou depois da administração de um agente anticancerígeno, ou em combinação com o agente anticancerígeno.

10 Uma dose diária proposta do composto da presente invenção, para administração a um ser humano (de aproximadamente 70kg de peso corporal), é desde cerca de 0,1mg/kg até 100mg/kg, mais preferivelmente cerca de 1mg/kg até 20mg/kg. Deve ser entendido que a dose diária deve ser determinada à luz de vários fatores relevantes incluindo a
15 condição a ser tratada, a gravidade dos sintomas do paciente, a via de administração ou a forma fisiológica do agente anticancerígeno; e, portanto, a dosagem sugerida acima não deve ser considerada de modo a limitar o âmbito da invenção em qualquer modo.

20 Os seguintes Exemplos pretendem ilustrar adicionalmente a presente invenção sem limitar seu âmbito.

Exemplo 1: Síntese de [2-(2-4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido quinolino-3-
25 carboxílico.

Etapa 1: Preparação de 4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)etil]fenilamina

Foram dissolvidos 2,30g de brometo de 2-(4-

nitrofenil)etano e 2,29g de cloreto de 6,7-dimetóxi-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina, em 150mL de N,N'-dimetilformamida, 4,15g de carbonato de potássio e 1,80g de iodeto de sódio foram adicionados a este, e a mistura foi posta em reação a 100°C por 12 horas. Após 150mL de água serem misturados, a mistura de reação foi extraída três vezes com uma porção de 200mL de acetato de etila, e a fase orgânica combinada foi lavada com NaCl saturado e seca sobre sulfato de magnésio. A solução resultante foi submetida a uma pressão reduzida para remover o solvente, e o resíduo foi recristalizado utilizando acetato de etila, para obter 2,40g de um derivado de nitro. O derivado de nitro foi adicionado a uma mistura de 150mL de tetra-hidrofurano e 150mL de metanol, 0,24g de Pd/C foi adicionado a este e reduzido sob uma pressão atmosférica de hidrogênio por 18 horas. A solução resultante foi filtrada e concentrada sob uma pressão reduzida para obter um resíduo que forneceu 2,03g do composto em epígrafe (rendimento de 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,97 (d, 2H), 6,57 (d, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,57 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,71 (m, 8H).

Etapa 2: Preparação de 4,5-dimetóxi-2-nitro-p-toluenosulfonil-hidrazona

Foram dissolvidos 6,90g de p-toluenossulfonil hidrazida em 40mL de etanol, e 7,90g de 6-nitroveratraldeído dissolvidos em uma pequena quantidade de etanol foram adicionados a este. A mistura foi agitada a 80°C por 30min, resfriada a temperatura ambiente e misturada com 100mL de

água. O sólido assim formado foi filtrado, lavado com 100mL de etanol e seco sob uma pressão reduzida, para obter 12,0g do composto em epígrafe (rendimento 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,47 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 3,99 (d, 6H), 2,42 (s, 3H).

Etapa 3: Preparação de 2-(2-4-[5-(4,5-dimetóxi-2-nitro-fenil)-tetrazol-2-il]-fenil-etil)-6,7-dimetóxi-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina

Foram adicionados 7,4g do composto obtido na Etapa 1 a 40mL de etanol 50% e resfriados a 5°C. Foram adicionados a esse, 6,32mL de HCl 35% e uma solução obtida pela dissolução de 1,8g de nitrato de sódio em 10mL de água e a mistura foi resfriada a -15°C. Foram dissolvidos 9g do composto obtido na Etapa 2, em 140mL de piridina e adicionados lentamente a esse. A solução resultante foi agitada por 14 horas, e lavada com HCl 1N. A sua fase orgânica foi separada, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e destilada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, para obter 9,0g do composto em epígrafe (rendimento de 70%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,08 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,59 (d, 2H), 4,03 (s, 6H), 3,85 (s, 6H), 3,68 (s, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,84 (m, 6H).

Etapa 4: Preparação de 2-(2-4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenilamina

Foi misturado 0,25g do composto obtido na Etapa 3,

com 3mL de etanol, 3mL de diclorometano e 0,07g de Pd/C e mantido sob uma atmosfera de hidrogênio por 12 horas. A mistura de reação foi filtrada através de um "pad" Cellite, o "pad" foi lavado com etanol e a solução do filtrado e do lavado foram combinadas e destiladas sob uma pressão reduzida, para obter 0,2g do composto em epígrafe (rendimento de 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,21 (d, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 6,71 (d, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,74 (bs, 2H), 4,02 (d, 6H), 3,96 (d, 6H), 3,79 (m, 2H), 3,51 (m, 8H).

Etapa 5: Preparação de cloreto de quinolino-3-carbonila

Foram misturados 10g de ácido 3-quinolino carboxílico com 8,5mL de cloreto de tionila e 150mL de tolueno e postos para reagir a 100°C por 12 horas. A mistura de reação foi condensada sob pressão reduzida, para obter um resíduo que forneceu 10g do composto em epígrafe (rendimento de 90%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9,64 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,92 (t, 1H).

Etapa 6: Preparação de [2-(2-4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido quinolino-3-carboxílico

Foi adicionado 0,2g do composto obtido na Etapa 4, a 5mL de diclorometano, 0,07g do composto obtido na Etapa 5 e 0,1mL de trietilamina foram adicionados a este e a mistura foi mantida a temperatura ambiente por 12 horas. Após

lavagem com 50mL de água destilada, a fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e destilada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia em coluna para obter 0,18g do composto em epígrafe (rendimento de 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11,86 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,86 (t, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,46 (d, 2H), 6,59 (d, 2H), 4,06 (d, 6H), 3,85 (s, 6H), 3,69 (s, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,83 (m, 6H).

Exemplo 2: Síntese de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido quinolino-2-carboxílico

Foram adicionados 0,15g do composto obtido na Etapa 4 do Exemplo 1 e 0,05g de ácido quináldico, a 5mL de diclorometano, 0,1g de cloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida e 0,005g de 4-(dimetilamino)piridina foram adicionados a este e a mistura foi mantida a temperatura ambiente por 12 horas. Após lavagem com 50mL de água destilada, a fase orgânica foi separada e seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e destilada sob uma pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia em coluna para obter 0,14g do composto em epígrafe (rendimento de 73%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 12,60 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,40 (d, 2H), 8,20 (d, 2H), 8,13 (d, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 6,58 (d, 2H), 4,05 (d, 6H), 3,85 (s, 6H),

3,67 (s, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,83 (m, 6H).

Exemplo 3: Síntese de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido isoquinolino-3-
5 carboxílico

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de hidrato do ácido 3-isoquinolino carboxílico ao invés do ácido quináldico, para obter 0,12g do composto em epígrafe (rendimento de 62%).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 12,67 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,41 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,04 (d, 6H), 3,85 (s, 6H), 3,72 (s, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,86 (m, 6H).

15 Exemplo 4: Síntese de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido quinolino-8-
carboxílico

20 O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de ácido 8-quinolino carboxílico ao invés de ácido quináldico, para obter 0,13g do composto em epígrafe (rendimento de 67%).

25 $^1\text{H-MMR}$ (CDCl_3) δ : 13,69 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,77 (q, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,58 (d, 2H), 4,03 (d, 6H), 3,85 (s, 6H), 3,65 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,81 (m, 6H).

Exemplo 5: Síntese de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-

5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido isoquinolino-1-carboxílico

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de ácido 1-isoquinolino carboxílico ao invés de ácido quináldico, para obter 0,12g do composto em epígrafe (rendimento de 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 12,76 (s, 1H), 9,76 (d, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,37 (d, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 4,17 (d, 6H), 3,96 (s, 6H), 3,80 (s, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,94 (m, 6H).

Exemplo 6: Síntese de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido quinolino-4-carboxílico

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de ácido 4-quinolino carboxílico ao invés de ácido quináldico, para obter 0,11g do composto em epígrafe (rendimento de 57%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11,38 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (m, 4H), 7,64 (t, 1H), 7,36 (d, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 3,67 (s, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,82 (m, 6H).

Exemplo 7: Síntese de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido 4-metóxi-quinolino-2-carboxílico

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de 0,06g de ácido 4-metóxi-2-quinolino carboxílico ao invés de 0,05g de ácido quináldico, para obter 0,15g do composto em epígrafe (rendimento de 76%).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 12,58 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,22 (m, 3H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,36 (d, 2H), 6,58 (d, 2H), 4,16 (s, 3H), 4,04 (d, 6H), 3,85 (s, 6H), 3,00 (t, 2H), 2,84 (m, 6H).

10 Exemplo 8: Síntese de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido quinoxalino-2-carboxílico

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de ácido 2-quinoxalino carboxílico ao invés de ácido quináldico, para obter 0,14g do composto em epígrafe (rendimento de 73%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 12,45 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,14 (m, 4H), 7,79 (m, 3H), 7,37 (d, 2H), 6,54 (d, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,64 (s, 2H), 2,98 (t, 2H),
20 2,79 (m, 6H).

Exemplo 9: Síntese de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido piridino-2-carboxílico

25 O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de 0,04g de ácido picolínico ao invés de 0,05g de ácido quináldico, para obter 0,13g do composto em epígrafe (rendimento de 73%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 12,55 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,35 (m, 3H), 7,94 (t, 2H), 7,50 (m, 3H), 6,58 (d, 2H), 4,03 (d, 6H), 3,85 (d, 6H), 3,69 (s, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,84 (m, 6H).

5 Exemplo 10: Síntese de N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-nicotinamida

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de 0,04g de ácido nicotínico ao invés de 10 0,05g de ácido quináldico, para obter 0,12g do composto em epígrafe (rendimento de 67%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11,77 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 6,69 (d, 2H), 4,14 (d, 6H), 3,96 (d, 6H), 15 3,79 (s, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,95 (m, 6H).

Exemplo 11: Síntese de N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-isonicotinamida

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto 20 pela utilização de 0,04g de ácido isonicotínico ao invés de 0,05g de ácido quináldico, para obter 0,12g do composto em epígrafe (rendimento de 67%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11,73 (s, 1H), 8,86 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,49 (d, 25 2H), 6,58 (d, 2H), 4,00 (d, 6H), 3,85 (s, 6H), 3,68 (s, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,85 (m, 6H).

Exemplo 12: Síntese de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-

5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido pirazino-2-carboxílico

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de 0,04g de ácido 2-pirazino carboxílico ao invés de 0,05g de ácido quináldico, para obter 0,14g do composto em epígrafe (rendimento de 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 12,47 (s, 1H), 9,56 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,30 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 6,59 (d, 2H), 4,05 (d, 6H), 3,86 (d, 6H), 3,70 (2H), 3,06 (t, 2H), 2,85 (m, 6H).

Exemplo 13: Síntese de N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-benzamida

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de ácido benzóico ao invés de ácido quináldico, para obter 0,15g do composto em epígrafe (rendimento de 84%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11,39 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,42 (d, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,98 (d, 6H), 3,82 (s, 6H), 3,66 (s, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,83 (m, 6H).

Exemplo 14: Síntese de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido naftaleno-2-carboxílico

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de 0,06g de ácido 2-naftóico ao invés de 0,05g de ácido quináldico, para obter 0,15g do composto em

epígrafe (rendimento de 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11,65 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 7,97 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 3,69 (s, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,85 (m, 6H).

Exemplo 15: Síntese de N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-2-flúor-benzamida

10 O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de ácido 2-fluorbenzóico ao invés de ácido quináldico, para obter 0,12g do composto em epígrafe (rendimento de 66%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11,23 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,08 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,03 (d, 6H), 3,85 (s, 6H), 3,67 (s, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,85 (m, 6H).

20 Exemplo 16: Síntese de N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-3-flúor-benzamida

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de ácido 3-fluorbenzóico ao invés de ácido quináldico, para obter 0,02g do composto em epígrafe (rendimento de 11%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11,57 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,15 (d, 6H), 3,92 (s, 6H), 3,75 (s, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,91 (m, 6H).

Exemplo 17: Síntese de N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-4-flúor-benzamida

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto
5 pela utilização de ácido 4-fluorbenzóico ao invés de ácido quináldico, para obter 0,13g do composto em epígrafe (rendimento de 70%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 11,41 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,12 (m, 2H), 8,06 (d, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,19 (t, 10 2H), 6,59 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,98 (d, 6H), 3,82 (s, 6H), 3,68 (s, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,84 (m, 6H).

Exemplo 18: Síntese de N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-3,4-diflúor-benzamida

15 O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de 0,06g de ácido 3,4-difluorbenzóico ao invés de 0,05g de ácido quináldico, para obter 0,12g do composto em epígrafe (rendimento de 63%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 11,53 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,98 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,49 (d, 20 2H), 7,35 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,03 (d, 6H), 3,85 (s, 6H), 3,68 (s, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,85 (m, 6H).

Exemplo 19: Síntese de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido tiofeno-3-carboxílico

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de ácido 3-tiofeno carboxílico ao invés de

ácido quináldico, para obter 0,10g do composto em epígrafe (rendimento de 55%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 11,43 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,38 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,99 (d, 6H), 3,83 (s, 6H), 3,67 (s, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,83 (m, 6H).

Exemplo 20: Síntese de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido furano-3-carboxílico

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de 0,04g de ácido 3-furóico ao invés de 0,05g de ácido quináldico, para obter 0,11g do composto em epígrafe (rendimento de 62%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 11,32 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (d, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,03 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,01 (d, 6H), 3,85 (s, 6H), 3,68 (s, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,85 (m, 6H).

Exemplo 21: Síntese de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido 4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de 0,07g de ácido cromeno-2-carboxílico ao invés de 0,05g de ácido quináldico, para obter 0,16g do composto em epígrafe (rendimento de 80%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12,63 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,27 (d, 2H), 7,91 (m, 3H), 7,60 (m, 3H), 7,39 (s,

1H), 6,70 (d, 2H), 4,13 (d, 6H), 3,98 (s, 6H), 3,81 (s, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,97 (m, 6H).

Exemplo 22: Síntese de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido 6-metil-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de 0,08g de ácido 6-metilcromeno-2-carboxílico ao invés de 0,05g de ácido quináldico, para obter 0,16g do composto em epígrafe (rendimento de 79%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12,49 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,14 (d, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 6,58 (d, 2H), 4,02 (d, 6H), 3,85 (d, 6H), 3,68 (s, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,82 (m, 6H), 2,49 (s, 3H).

Exemplo 23: Síntese de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido 5-metóxi-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de 0,3g do composto obtido na etapa 4 do Exemplo 1 e de 0,19g de ácido 5-metoxicromeno-2-carboxílico, ao invés de 0,15g do composto da etapa 4 do Exemplo 1 e de 0,05g de ácido quináldico, respectivamente, para obter 0,23g do composto em epígrafe (rendimento de 55%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12,39 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,02 (m, 9H), 3,85 (s, 6H), 3,76 (s, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,91

(m, 6H).

Exemplo 24: Síntese de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido 6-flúor-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de 0,3g do composto obtido na etapa 4 do Exemplo 1 e de 0,16g de ácido 6-fluorcromeno-2-carboxílico, ao invés de 0,15g do composto da etapa 4 do Exemplo 1 e de 0,05g de ácido quináldico, respectivamente, para obter 0,27g do composto em epígrafe (rendimento de 66%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 12,60 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,92 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,06 (d, 6H), 3,88 (s, 6H), 3,72 (s, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,88 (m, 6H).

Exemplo 25: Síntese de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido 6-bromo-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de 0,25g do composto obtido na etapa 4 do Exemplo 1 e de 0,20g de ácido 6-bromocromeno-2-carboxílico, ao invés de 0,15g do composto da etapa 4 do Exemplo 1 e de 0,05g de ácido quináldico, respectivamente, para obter 0,22g do composto em epígrafe (rendimento de 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 12,55 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,56 (s, 1H),

4,01 (s, 6H), 3,85 (s, 6H), 3,70 (s, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,86 (m, 6H).

Exemplo 26: Síntese de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido cinolino-4-carboxílico

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de 0,3g do composto obtido na etapa 4 do Exemplo 1 e de 0,13g de ácido cinolino-4-carboxílico, ao invés de 0,15g do composto da etapa 4 do Exemplo 1 e de 0,05g de ácido quináldico, respectivamente, para obter 0,16g do composto em epígrafe (rendimento de 41%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11,64 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,67 (dd, 2H), 7,95 (m, 5H), 7,44 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,86 (m, 6H).

Exemplo 27: Síntese de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido 4-oxo-4H-cromeno-3-carboxílico

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de 0,06g de ácido cromono-3-carboxílico ao invés de 0,05g de ácido quináldico, para obter 0,08g do composto em epígrafe (rendimento de 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 12,15 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,50 (d, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,49 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,04 (d, 6H), 3,84 (s, 6H), 3,67 (s, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,84 (m, 6H).

Exemplo 28: Síntese de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-diflúor-fenil]-amida de ácido quinolino-3-carboxílico

5 Etapa 1: Preparação de 4,5-diflúor-2-nitro-p-toluenossulfono-hidrazona

Foram adicionados 17,7g de p-toluenossulfono-hidrazida a 100mL de etanol, 17,7g de 4,5-diflúor-2-nitro-benzaldeído foram dissolvidos em uma pequena quantidade de etanol, que foi adicionado a este; a mistura foi agitada a 10 80°C por 30min. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e misturada com 150mL de água. O precipitado sólido foi filtrado, lavado com 100mL de etanol e seco sob uma pressão reduzida, para obter 31,6g do 15 composto em epígrafe (rendimento de 94%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 11,78 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,17 (s, 1H), 2,54 (s, 3H).

20 Etapa 2: preparação de 2-(2-{4-[5-(4,5-diflúor-2-nitro-fenil)-tetrazol-2-il]-fenil}-etil)-6,7-dimetóxi-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina

Foram adicionados 28,9g do composto preparado na Etapa 1 do Exemplo 1, a 100mL de etanol 50% e resfriados a 0°C. A esse foram adicionados 25mL de HCl 35% e 6,6g de 25 nitrato de sódio, resfriados a -15°C e 31,6g do composto obtido na Etapa 1 dissolvidos em 500mL de piridina, foram adicionados lentamente a este. A mistura de reação foi agitada por 20 horas, e lavada com HCl 1N. A fase orgânica

61

daí resultante foi separada, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada, destilada sob uma pressão reduzida e recristalizada utilizando acetato de etila, para obter 28g do composto em epígrafe (rendimento de 60%).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,10 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,61 (d, 2H), 3,98 (s, 6H), 3,77 (s, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,85 (m, 6H).

10 Etapa 3: Preparação de 2-(2-4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil-2H-tetrazol-5-il)-4,5-diflúor-fenilamina

Foram misturados 28g do composto obtido na Etapa 2 com uma mistura de 360mL de etanol e 360mL de diclorometano, 8,4g de Pd/C foram adicionados a este e a mistura foi mantida sob um hidrogênio atmosférico por 18 horas. A
15 mistura de redução foi filtrada através de um "pad" Cellite, o "pad" foi lavado com etanol, as soluções do filtrado e do lavado foram combinadas e condensadas sob uma pressão reduzida, para obter um resíduo que forneceu 22g do composto em epígrafe (rendimento de 84%).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $^{\circ}\text{C}$: 8,24 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,79 (bs, 2H), 3,99 (d, 6H), 3,81 (m, 2H), 3,54 (m, 8H).

25 Etapa 4: Preparação de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-diflúor-fenil]-amida de ácido quinolino-3-carboxílico

Foi misturado 1,0g do composto obtido na Etapa 3 com 15mL de diclorometano, 0,47g do composto obtido na Etapa

5 do Exemplo 1 e 0,4mL de trietilamina foram adicionados a este; a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 20 horas. Após lavagem com 100mL de água destilada, a fase orgânica resultante foi seca sobre sulfato de magnésio, 5 filtrada e destilada sob uma pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi submetido à cromatografia em coluna para obter 0,8g do composto em epígrafe (rendimento de 61%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $^\circ\text{C}$: 11,84 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,97 10 (d, 1H), 7,89 (t, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 6,61 (d, 2H), 4,01 (d, 6H), 3,68 (s, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,85 (m, 6H).

Exemplo 29: Síntese de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro - 1H-isoquinolin-2-il)-etilsulfanil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido quinolino- 15 3-carboxílico

Etapa 1: Preparação de 1-(2-bromo-etilsulfanil)-4-nitro-benzeno

Foram diluídos 6,94mL de 1,2-dibromoetano com 100mL de acetonitrila, misturados com 11,2g de carbonato de potássio e 5,0g de 4-nitro-benzenotiol e agitados a 80°C por 20 18 horas. Após lavagem com 300mL de água destilada e com 300mL de NaCl aquoso, a fase orgânica resultante foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e destilada sob uma pressão reduzida. O resíduo assim obtido foi submetido à 25 cromatografia em coluna para obter 6,9g do composto em epígrafe (rendimento de 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,60 (s, 2H), 7,42 (s, 2H), 2,92 (m, 4H).

63

Etapa 2: Preparação de 4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etilsulfanil]-fenilamina

Foram adicionados 6,9g do composto obtido na Etapa 1, 6,1g de cloreto de 6,7-dimetóxi-1,2,3,4-tetra-
5 hidroisoquinolina e 7,7g de carbonato de potássio a 80mL de acetonitrila e agitados a 80°C por 14 horas. Após lavagem com 250mL de água destilada e com 300mL de NaCl aquoso, a fase orgânica resultante foi seca sobre MgSO₄, filtrada e destilada sob uma pressão reduzida, para obter 5,3g de 6,7-
10 dimetóxi-2 - [2-(4-nitro-fenilsulfanil)-etil]-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina. O composto foi agitado com 3,4g de ferro, 6,74mL de HCl 35% e 35mL de metanol sob 1 atmosfera de nitrogênio atmosférico por 20 horas. A mistura de reação foi filtrada através de um "pad" Cellite, o "pad" foi lavado
15 com metanol e as soluções do filtrado e do lavado foram combinadas e destiladas sob uma pressão reduzida para obter um resíduo que forneceu 3,0g do composto em epígrafe (rendimento de 33%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,58 (s, 2H), 7,32 (s, 2H), 6,61
20 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,01 (s, 6H), 3,84 (d, 6H), 3,68 (s, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,83 (m, 6H).

Etapa 3: Preparação de 2-(2-{4-[5-(4,5-dimetóxi-2-nitro-fenil)-tetrazol-2-il]-fenilsulfanil}-etil)-6,7-dimetóxi -1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina

25 Foi adicionado 0,8g do composto obtido na Etapa 2 a 4mL de etano 50%. Após resfriamento a 0°C, 0,6mL de HCl 35% e 0,16g de nitrato de sódio foram adicionados a esse e após resfriamento a -15°C, uma solução de 0,9g do composto

64

obtido na Etapa 2 do Exemplo 1, dissolvido em 14mL de piridina, foi adicionada lentamente a este. A mistura foi agitada por 20 horas, lavada com HCl 1N, seca sobre sulfato de magnésio e destilada sob uma pressão reduzida. O resíduo
5 resultante foi submetido à cromatografia em coluna para obter 9,7g do composto em epígrafe (rendimento de 52%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,08 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,04 (s, 6H), 3,85 (d, 6H), 3,66 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,85 (m, 6H).

10 Etapa 4: Preparação de 2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro - 1H-isoquinolin-2-il)-etilsulfanil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenilamina

Foram adicionados 0,2g do composto obtido na Etapa 3, 0,1g de ferro e 0,15mL de HCl concentrado, a 3mL de metanol e agitados sob 1 atmosfera de hidrogênio atmosférico
15 por 18 horas. A mistura de reação foi filtrada através de um "pad" Cellite, o "pad" foi lavado com metanol, as soluções do filtrado e do lavado foram combinadas e destiladas sob uma pressão reduzida para obter um resíduo que forneceu
20 0,15g do composto em epígrafe (rendimento de 79%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,14 (d, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,96 (d, 6H), 3,88 (s, 6H), 3,69 (s, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,88 (m, 6H).

25 Etapa 5: Preparação de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H - isoquinolin-2-il)-etilsulfanil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido quinolino-3-carboxílico

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto

65

pela utilização de 0,15g do composto obtido na Etapa 4 e de 0,06g de hidrato do ácido 3-isoquinolino carboxílico como materiais de partida, para obter 0,10g do composto em epígrafe (rendimento de 52%).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11,84 (s, 1H), 9,70 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,51 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,56 (s, d), 4,08 (d, 3H), 4,04 (d, 3H), 3,86 (s, 6H), 3,69 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,88 (m, 6H).

10 Exemplo 30: Síntese de 2-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il-etil)-2H-tetrazol-5-il]-4,5-dimetóxi-fenil-amida de ácido quinolino-3-carboxílico

Etapa 1: Preparação de 2-(2-bromo-etil)-6,7-dimetóxi-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina

15 Foi misturado 1g de cloreto de 6,7-dimetóxi-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina com 15mL de N,N-dimetilformamida, a este 1,05g de 1,3-dibromoetano, 1,80g de carbonato de potássio e 0,6g de iodeto de potássio foram adicionados e a mistura foi agitada a 100°C por 6 horas. A
20 mistura de reação foi extraída com 250mL de acetato de etila e o extrato foi lavado com 250mL de água destilada. A fase orgânica resultante foi seca sobre sulfato de magnésio e filtrada sob uma pressão reduzida para remover o solvente. O resíduo assim obtido foi submetido à cromatografia em coluna
25 para obter 1g do composto em epígrafe (rendimento de 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,52 (d, 2H), 3,85 (s, 6H), 3,59 (s, 2H), 2,93-2,81 (m, 4H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 2H).

Etapa 2: Preparação de 5-(4,5-dimetóxi-2-nitro-fenil)-2H-tetrazol

Foram adicionados 2,33g de 4,5-dimetóxi-2-nitro-benzonitrila a 15mL de tolueno, a este 0,28g de
5 dibutiltinóxido e 2,58g de azida de trimetilsili foram adicionados e a mistura foi agitada a 100°C por 16 horas. A mistura de reação foi destilada sob uma pressão reduzida para remover o solvente e o sólido resultante foi lavado com 250mL de diclorometano, para obter 2,0g do composto em
10 epígrafe como um sólido cinza (rendimento de 71%).

¹H-NMR (CD₃OD): 7,90 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,99 (s, 3H).

Etapa 3: Preparação 2-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-dihidro -1H - isoquinolin-2-il-etil)-2H-tetrazol-5-il]-4,5-dimetóxi-fenilamina
15

Foram adicionados 0,25g do composto obtido na Etapa 2, 0,3g do composto obtido na Etapa 1 e 0,17mL de trietilamina, a 10mL de diclorometano e agitados por 16 horas. A mistura de reação foi extraída com 250mL de acetato
20 de etila e o extrato foi lavado com 250mL de água destilada. A fase orgânica resultante foi seca sobre sulfato de magnésio e filtrada sob uma pressão reduzida que foi submetida à cromatografia em coluna para obter 0,1g de um derivado de nitro. O derivado de nitro foi misturado com
25 30mL de diclorometano, 30mL de etanol e 0,10g de Pd/C e mantido sob 1 atmosfera de hidrogênio atmosférico por 18 horas. A mistura de redução foi filtrada através de um "pad" Cellite sob uma pressão reduzida, o "pad" foi lavado com

metanol, as soluções do filtrado e de lavagem foram combinadas e destiladas sob uma pressão reduzida para obter um resíduo que forneceu 0,40g do composto em epígrafe (rendimento de 91%).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 7,37 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,65-3,1 (m, 6H).

10 Etapa 4: Preparação de 2-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il-etil)-2H-tetrazol-5-il]-4,5-dimetóxi-fenil-amida] de ácido quinolino-3-carboxílico

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de 0,40g do composto obtido na Etapa 3 e de 0,22g de ácido 3-quinolino carboxílico como materiais de partida, para obter 0,30g do composto em epígrafe (rendimento de 56%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 9,30 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,90 (t, 2H), 7,80 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,80 (s, 6H), 20 3,70 (s, 6H), 3,7-3,5 (m, 8H).

Exemplo 31: Síntese de N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-3-fenil-acrilamida

25 O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de 0,15g do composto obtido na Etapa 4 do Exemplo 1 e de 0,05g de ácido *trans*-cinâmico como materiais de partida, para obter 0,11g do composto em epígrafe (rendimento de 59%).

68

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11,07 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,10 (m, 4H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,98 (d, 6H), 3,85 (s, 6H), 3,69 (s, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,83 (m, 6H)

Exemplo 32: Síntese de N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-3-quinolin-3-il-acrilamida

10 Etapa 1: Preparação de ácido 3-quinolin-3-il-acrílico

Foram adicionados 80g de 3-quinolino carboxialdeído, 85g de ácido malônico e 6,50g de piperidina a 350mL de piridina e agitados a 100°C por 3 horas. Após 15 misturar com 1000mL de água destilada, a este foi adicionado HCl concentrado até o pH da solução chegar a 4,8 e misturado por 1 hora. O sólido resultante foi filtrado, sob uma pressão reduzida, lavado com 1500mL de água destilada e seco por 15 a 40 horas para obter 96g do composto em epígrafe 20 como um sólido branco (rendimento de 95%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 9,23 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,64 (t, 1H), 6,85 (d, 1H).

Etapa 2: Preparação de N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-3-quinolin-3-il-acrilamida

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de 0,22g do composto obtido na Etapa 4 do

Exemplo 1 e de 0,10g do composto obtido na Etapa 1 como materiais de partida, para obter 0,18g do composto em epígrafe (rendimento de 61%).

¹H-NMR (CDCl₃) : 9,09 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89-
 5 7,84 (m, 2H), 7,77-7,71 (m, 3H), 7,60-7,56 (m, 3H), 7,26-
 7,19 (m, 3H), 6,81 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,96
 (s, 6H), 3,88 (s, 6H), 3,68 (s, 2H), 2,99-2,77 (m, 8H).

Exemplo 33: Síntese de (2-{2-[4-(2-{[2-(3,4-
dimetóxi-fenil)-etil]-metil-amino}-etil)-fenil]-2H-
 10 tetrazol-5-il}-4,5-dimetóxi-fenil)-amida de ácido 4-oxo-4H-
cromeno-2-carboxílico

Etapa 1: Preparação de 4-(2-{[2-(3,4-dimetóxi-
 fenil)-etil]-metil-amino}-etil)-fenilamina

Foram adicionados 7,0g de brometo de 2-(4-
 15 nitrofenil)etila, 5,94g de [2-(3,4-dimetóxi-fenil)-etil]-
 metil-amina, 8,41g de carbonato de potássio e 4,56g de
 iodeto de sódio a 70mL de N,N-dimetilformamida e mantidos a
 100°C por 6 horas. Após misturar com 100mL de água
 destilada, a mistura de reação foi extraída três vezes com
 20 uma porção de 200mL de acetato de etila e a fase orgânica
 combinada foi lavada com NaCl saturado, seca sobre sulfato
 de magnésio, filtrada sob uma pressão reduzida e destilada
 para remover o solvente. O resíduo assim obtido foi
 recristalizado a partir do acetato de etila para obter 7,86g
 25 de um derivado de nitro. O derivado de nitro foi misturado
 com 200mL de tetra-hidrofurano e 200mL de metanol, a este
 foi adicionado 0,5g de Pd/C e a mistura foi mantida sob 1
 atmosfera de hidrogênio atmosférico por 18 horas. A mistura

de redução foi filtrada através de um "pad" Cellite sob uma pressão reduzida, o "pad" foi lavado com metanol, as soluções do lavado e filtrado foram combinadas e destiladas sob uma pressão reduzida para obter um resíduo que forneceu 5 6,52g do composto em epígrafe (rendimento de 68%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,35 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,67 (d, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,86 (s, 6H), 2,95-2,71 (m, 8H), 2,35 (s, 3H).

Etapa 2: Preparação de 2-{2-[4-(2-{[2-(3,4-dimetóxi-fenil)-etil]-metil-amino}-etil)-fenil]-2H-tetrazol-5-il}-4,5-dimetóxi-fenilamina

O procedimento das Etapas 3 e 4 do Exemplo 1 foi repetido, exceto pela utilização de 1,2g do composto obtido na Etapa 2 do Exemplo 1 e de 1g do composto obtido na Etapa 15 1 como materiais de partida, para obter 0,98g do composto em epígrafe (rendimento de 70%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,70-7,66 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 3H), 7,45-7,20 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,98 (s, 6H), 3,85 (s, 6H), 2,93-2,73 (m, 8H), 2,43 (s, 20 3H).

Etapa 3: Preparação de (2-{2-[4-(2-{[2-(3,4-dimetóxi-fenil)-etil]-metil-amino}-etil)-fenil]-2H-tetrazol-5-il}-4,5-dimetóxi-fenil)-amida de ácido 4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico

O procedimento do Exemplo 2 foi repetido, exceto pela utilização de 1g do composto obtido na Etapa 2 e de 0,97g de ácido cromeno-2-carboxílico como materiais de partida, para obter 0,99g do composto em epígrafe

(rendimento de 75%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,70-7,63 (m, 1H), 7,62-7,51 (m, 3H), 7,45-7,18 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,97 (s, 6H), 3,86 (s, 6H), 2,95-2,75 (m, 8H), 2,44 (s, 3H).

Os compostos preparados nos Exemplos de 1 a 33 estão listados na Tabela I.

Tabela I

| Ex N° | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | R ₆ | R ₇ | R ₈ | R ₉ | R ₁₀ | R ₁₁ | X | m | n |
|----------|---|----------------|------------------|------------------|----------------|----------------------------------|----------------|----------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|---|---|
| 1 | quinolino-3- carboxilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |
| 2 | quinolino-2- carboxilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |
| 3 | isoquinolino-3- carboxilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |
| 4 | quinolino-8- carboxilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |
| 5 | isoquinolino-1- carboxilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |
| 6 | quinolino-4- carboxilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |
| 7 | 4- metoxiquinolono- 2-carboxilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |
| 8 | quinoxalino-2- carboxilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|----|---|---|------------------|------------------|---|----------------------------------|---|------------------|------------------|---|-----------------|---|---|
| 9 | piridino-2- carboxilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |
| 10 | nicotinato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |
| 11 | isonicotinato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |
| 12 | pirazino-2- carboxilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |
| 13 | benzonato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |
| 14 | naftaleno-2- carboxilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |
| 15 | 2-fluorbenzonato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |
| 16 | 3-fluorbenzonato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |
| 17 | 4-fluorbenzonato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |
| 18 | 3,4- difluorbenzonato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |
| 19 | tiofeno-3- carboxilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |
| 20 | purano-3- carboxilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |
| 21 | 4-oxo-4H- cromeno-2- carboxilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |
| 22 | 6-metil-4-oxo- 4H-cromeno-2- carboxilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |
| 23 | 5-metóxi-4-oxo- 4H-cromeno-2- carboxilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----|--|---|------------------|------------------|---|----------------------------------|---|------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|---|---|
| 24 | 6-flúor-4-oxo- 4H-cromeno-2- carboxilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 | |
| 25 | 6-bromo-4-oxo- 4H-cromeno-2- carboxilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 | |
| 26 | Sinolino-4- carboxilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 | |
| 27 | 4-oxo-4H- cromeno-3- carboxilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 | |
| 28 | quinolino-3- carboxilato | H | F | F | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 | |
| 29 | quinolino-3- carboxilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 | |
| 30 | quinolino-3- carboxilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 2 | 1 | |
| 31 | 3-fenil-acrilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 | |
| 32 | 3-quinolin-3-il- acrilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ -CH ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 | |
| 33 | 4-oxo-4H- cromeno-2- carboxilato | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₃ | H | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₂ | 1 | 1 |

Exemplo 34: Síntese de metanossulfonato de [2-(2-4-[2-(6,7- dimetóxi - 3,4 -di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido quinolino-3-carboxílico

Foi agitado 1g do composto obtido no Exemplo 1 com 70mL de metanol por 30 min e uma mistura de 0,1mL de ácido metanossulfônico e de 5mL de metanol, foi adicionada gota a gota a este a 0°C. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente por 10min e agitada por 6 horas, a qual forneceu 0,95g do composto em epígrafe (rendimento de 83%).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 9,71 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,24-8,20 (m, 3H), 8,10 (t, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,00 (d, 6H), 3,86 (d, 6H), 3,65-3,55 (m, 4H), 3,37-3,26 (m, 6H), 2,19 (s, 3H).

Exemplo 35: Síntese de metanossulfonato de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido 4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico

O procedimento do Exemplo 33 foi repetido, exceto pela utilização de 1,2g do composto obtido no Exemplo 21 e de 0,12mL de ácido metanossulfônico como materiais de partida, para obter 1,1g do composto em epígrafe (rendimento de 80%).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,35 (s, 1H), 8,18-8,16 (m, 3H), 7,95 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71-7,64 (m, 4H), 7,08 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,05 (s, 6H), 4,01 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,90-3,73 (m, 4H), 3,51-3,41 (m, 6H), 2,18 (s, 3H).

Exemplo 36: Síntese de cloreto de [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4 - di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido 4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico

O procedimento do Exemplo 33 foi repetido, exceto pela utilização de 1,5g do composto obtido no Exemplo 21 e de 0,1mL de ácido clorídrico como materiais de partida, para obter 1,4g do composto em epígrafe (rendimento de 89%).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8,37 (s, 1H), 8,19-8,15 (m, 3H), 7,97 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,73-7,65 (m, 4H), 7,18 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,07 (s, 6H), 4,02 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,94-3,75 (m, 2H), 3,52-3,43 (m, 8H).

10 Exemplo de Preparação 1: Formulação de preparação para administração oral

Um comprimido foi preparado utilizando os seguintes ingredientes, onde o ingrediente ativo foi o composto do Exemplo 21:

| <u>Ingrediente</u> | <u>Quantidade</u> (mg/comprimido) |
|-----------------------|-----------------------------------|
| Ingrediente ativo | 100 |
| Amido de milho | 80 |
| Lactose | 80 |
| Estearato de magnésio | 5 |

15 Outros comprimidos também foram preparados pelo mesmo método, utilizando cada um dos derivados de tetrazol da invenção, dos Exemplos de 1 a 20 e de 22 a 36, como um ingrediente ativo. No caso do composto do Exemplo 35, a quantidade utilizada foi 114mg.

20 Exemplo de Preparação 2: Formulação de preparação para administração oral

Uma cápsula gelatinosa dura foi preparada

utilizando os seguintes ingredientes, onde o ingrediente ativo foi o composto do Exemplo 21:

| <u>Ingrediente</u> | <u>Quantidade</u> (mg/cápsula) |
|-----------------------|--------------------------------|
| Ingrediente ativo | 100 |
| Amido de milho | 40 |
| Lactose | 80 |
| Celulose cristalina | 80 |
| Estearato de magnésio | 5 |

5 Outras cápsulas também foram preparadas pelo mesmo método, utilizando cada um dos derivados de tetrazol da invenção, dos Exemplos de 1 a 20 e de 22 a 36, como um ingrediente ativo. No caso do composto do Exemplo 35, a quantidade utilizada foi de 114mg.

Exemplo de Preparação 3: Formulação de preparação para injeção

10 Uma preparação injetável foi preparada utilizando os seguintes ingredientes, em que o ingrediente ativo foi o composto do Exemplo 21:

| <u>Ingrediente</u> | <u>Quantidade</u> (mg/cápsula) |
|-----------------------|---|
| Ingrediente ativo | 20mg |
| Solução de glicose 5% | 10mL |
| HCl (1N) | (quantidade para que o pH da solução resultante se torne 4) |

Outras preparações injetáveis também foram

preparadas pelo mesmo método, utilizando cada um dos derivados de tetrazol da invenção, dos Exemplos de 1 a 20 e de 22 a 36, como um ingrediente ativo. No caso do composto do Exemplo 35, a quantidade utilizada foi de 23mg e não foi utilizado HCl.

Exemplo de Preparação 4: Formulação de preparação para injeção

Uma preparação injetável foi preparada utilizando os seguintes ingredientes, em que o ingrediente ativo foi o composto do Exemplo 21:

| <u>Ingrediente</u> | <u>Quantidade (mg/cápsula)</u> |
|-----------------------|--------------------------------|
| Ingrediente ativo | 20mg |
| Polietilenoglicol 400 | 2mL |
| Água estéril | 8mL |

Outras preparações injetáveis também foram preparadas pelo mesmo método utilizando cada um dos derivados de tetrazol da invenção, dos Exemplos de 1 a 20 e de 22 a 36, como um ingrediente ativo. No caso do composto do Exemplo 35, a quantidade utilizada foi de 23mg.

Exemplo de teste 1: Atividade de inibição de composto da invenção contra glicoproteína-p

A fim de investigar a biodisponibilidade de cada um dos compostos da invenção como inibidores de glicoproteína-p, foi medida sua toxicidade celular utilizando a célula MCF-7 e a célula MCF-7/Dox, que é a MCF-7 que expressa glicoproteína-p.

Foi realizada uma subcultura das células em meio RPMI 1640/5% de SFB (soro fetal bovino) suplementado com 2mmol de glutamina, 3,7g/L de bicarbonato de sódio e 10mg/L de gentamicina a 37°C em incubadora de CO₂ a 5% sob umidade de 100% e elas foram coletadas utilizando uma solução de tripsina a 0,25%, contendo ácido tetraacético 1,2-cicloexandiamina a 3mM.

As células coletadas foram plaqueadas em uma placa de 96-poços de fundo chato em uma densidade de 2×10^3 células/poço e incubadas no mesmo meio por 24 horas. Paclitaxel, um agente anticancerígeno, foi diluído com o mesmo meio para obter soluções teste a $10^{-11} \sim 10^{-6}$ M. Após a remoção do meio de cultura, cada poço foi tratado com 100µL de uma solução teste, sozinha ou em combinação com 50nM de cada um dos compostos teste dos Exemplos 1 a 30. Após incubação por 72 horas, o meio de cultura foi removido, cada poço foi tratado com ácido tricloroacético a 10% por 1 hora para fixar as células, lavado com água e seco a temperatura ambiente. Após adição de uma solução corante contendo ácido acético a 1% com SRB (sulforrodamina B) a 0,4% a este, as células foram mantidas a temperatura ambiente por 30 min e lavadas com ácido acético a 1% para remover o SRB remanescente. Foram adicionados a este 10mL de solução de trisma base com pH 10,3~10,5 e a absorbância a 520nm de cada poço foi medida utilizando um leitor de microplaca para avaliar o ED₅₀, a concentração de droga na qual o crescimento das células cancerosas foi inibido na extensão de 50%. Além disso, o aumento da atividade anticancerígena

de paclitaxel contra MCF7/Dox (células cancerosas resistentes) foi medido pela determinação de ED_{50}^{PAC}/ED_{50} , em que ED_{50}^{PAC} é o valor determinado para o caso do paclitaxel sozinho. Os resultados são mostrados na Tabela II.

5

Tabela II

| Composto | ED ₅₀ (nM) | | ED ₅₀ ^{PAC} /ED ₅₀ |
|------------|-----------------------|----------|---|
| | MCF7 | MCF7/Dox | |
| Contrôle | 11,5 | 294,6 | 1,0 |
| Exemplo 1 | 7,9 | 14,5 | 20,3 |
| Exemplo 2 | 12,1 | 109,9 | 2,7 |
| Exemplo 3 | 8,5 | 83,8 | 3,5 |
| Exemplo 4 | 5,4 | 69,2 | 4,3 |
| Exemplo 5 | 7,6 | 162,0 | 1,8 |
| Exemplo 6 | 9,1 | 88,6 | 3,3 |
| Exemplo 7 | 7,4 | 90,0 | 3,3 |
| Exemplo 8 | 6,2 | 13,4 | 22,0 |
| Exemplo 9 | 8,7 | 94,8 | 3,1 |
| Exemplo 10 | 9,1 | 97,9 | 3,0 |
| Exemplo 11 | 7,2 | 93,2 | 3,2 |
| Exemplo 12 | 9,1 | 97,9 | 3,0 |
| Exemplo 13 | 7,7 | 86,9 | 3,4 |
| Exemplo 14 | 10,3 | 112,7 | 2,6 |
| Exemplo 15 | 11,5 | 71,3 | 4,1 |
| Exemplo 16 | 7,9 | 44,3 | 6,7 |
| Exemplo 17 | 10,2 | 73,1 | 4,0 |
| Exemplo 18 | 10,3 | 80,4 | 3,7 |
| Exemplo 19 | 6,4 | 66,2 | 4,5 |

| | | | |
|------------|------|-------|------|
| Exemplo 20 | 10,2 | 83,7 | 3,5 |
| Exemplo 21 | 7,9 | 4,9 | 60,1 |
| Exemplo 22 | 6,5 | 4,0 | 73,4 |
| Exemplo 23 | 7,4 | 5,9 | 49,9 |
| Exemplo 24 | 8,1 | 7,5 | 39,3 |
| Exemplo 25 | 9,1 | 10,3 | 28,6 |
| Exemplo 26 | 10,1 | 12,3 | 24,0 |
| Exemplo 27 | 9,0 | 139,5 | 2,1 |
| Exemplo 28 | 7,4 | 14,8 | 19,9 |
| Exemplo 29 | 6,3 | 13,8 | 21,3 |
| Exemplo 30 | 13,1 | 111,9 | 2,6 |
| Exemplo 31 | 9,9 | 108,1 | 2,7 |
| Exemplo 32 | 9,8 | 15,3 | 19,2 |
| Exemplo 33 | 8,2 | 12,8 | 23,0 |

Como mostrado na Tabela II, o paclitaxel notavelmente possui maior citotoxicidade contra células MCF-7/Dox, no caso de tratamento em combinação com os compostos dos Exemplos, do que quando tratado isoladamente; e pode ser notado que os compostos da invenção de fórmula (I) efetivamente suprimem a atividade da glicoproteína-p mesmo em uma concentração baixa de 50nM.

Exemplo de Teste 2: Absorção in vivo de paclitaxel administrado oralmente

10 A fim de investigar a atividade dos compostos da invenção preparados nos Exemplos, testes de absorção in vivo foram realizados como se segue.

Vinte e cinco ratos *Sprague-Dawley* com 14 a 15

semanas de vida foram submetidos a jejum por mais de 24 horas enquanto eles tiveram livre acesso à água, e então, divididos em 4 grupos de 5 a 8 ratos cada. A três dos grupos teste formadores foi administrado oralmente paclitaxel (6mg de paclitaxel/0,5mL de cremofor EL + 0,5mL de etanol) a 20mg/kg de peso corporal e cada um dos compostos dos Exemplos 1, 21 e 22 (12mg dos compostos dos Exemplos/4mL de dextrose 5% + 1,2mcg de ácido metanossulfônico); ao grupo controle foi administrado um veículo (4mL de dextrose 5% + 1,2mcg de ácido metanossulfônico) e 20mg de paclitaxel (composição: 6mg de paclitaxel em 0,5mL de cremofor EL + 0,5mL de etanol). Amostras de sangue foram retiradas diretamente do coração de cada rato antes e após 1, 2, 4, 6, 8 e 24 horas da administração.

Cada uma das amostras de sangue foi centrifugada a 12.000rpm para obter uma amostra de soro, 200µL do qual foi misturado com 400µL de acetonitrila (um padrão interno) e a mistura foi sacudida para obter um extrato. O extrato foi centrifugado a 12.00rpm, 4°C por 5min para obter um sobrenadante. Foram submetidos a semimicro HPLC 50µL do sobrenadante, sob as seguintes condições:

- sistema de semimicro HPLC: modelo SI-1 (Shiseido)
- coluna de análise: Capcell Pak C₁₈ UG120 (5µm, 1,5 x 250mm, Shiseido)
- pré-coluna: Capcell Pak C₁₈ MF Ph-1 (4,6 x 10mm, Shiseido)
- coluna de concentração: Capcell Pak C₁₈ UG120

(5 μ m, 1,5 x 35mm, Shiseido)

- fase móvel para pré-coluna: acetonitrila a 20%
- fase móvel para coluna de análise: acetonitrila a 55%
- volume injetado: 5 μ L
- velocidade de fluxo: 5 μ L/min
- detector: 227nm

5

As mudanças dependentes de tempo das concentrações de paclitaxel sanguíneo são mostradas na Tabela III.

Tabela III

| | AUC (ng.hr/ml) ^{*1} | Tmax (hr) ^{*2} | Cmax (ng/ml) ^{*3} |
|--|------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Controle | 440 \pm 205 | 2,0 | 78 \pm 31 |
| Exemplo 1 | 3.032 \pm 1.108 | 1,0 | 1.172 \pm 433 |
| Exemplo 21 | 3.744 \pm 1.355 | 1,0 | 1.149 \pm 529 |
| Exemplo 22 | 3.632 \pm 1.219 | 1,0 | 1.120 \pm 547 |
| * 1: Área sob a curva da concentração sanguínea até 24 horas | | | |
| * 2: Tempo da concentração sanguínea máxima | | | |
| * 3: Concentração sanguínea máxima | | | |

10

Os resultados na Tabela III demonstram que os compostos da invenção podem ser utilizados de maneira vantajosa para melhorar a biodisponibilidade de paclitaxel, o qual por si só não é prontamente absorvível no trato digestivo.

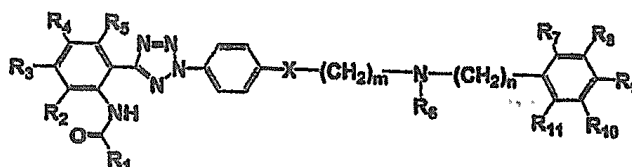
15

Enquanto a invenção foi descrita em relação às modalidades específicas acima, deve ser reconhecido que várias modificações e mudanças podem ser feitas na invenção

por aqueles versados na técnica, que também caem dentro do âmbito da invenção, como definido pelas reivindicações anexadas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste:



(I)

em que,

5 R_1 é fenila, piridina, pirazina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, pirazol, imidazol, triazol, oxazol, tiazol, oxadiazol, tiadiazol, benzotiazol, benzoxazol, cromona, quinolona, cinâmico ou acril quinolina, o qual é substituído opcionalmente com um ou mais
10 substituintes selecionados do grupo que consiste em alquil C_{1-5} , hidróxi, alcóxi C_{1-5} , halogênio, trifluorometil, nitro e amino;

cada um dentre $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ e R_{11} é independentemente hidrogênio, hidróxi, halogênio,
15 nitro, alquil ou alcóxi C_{1-5} , R_6 e R_{11} estando opcionalmente fusionados juntos para formar um anel de 4 a 8 membros;

cada um entre m e n é independentemente um número inteiro variando desde 0 até 4; e

X é CH_2 , O ou S.

20 2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

[2-(2-4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil)-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido quinolino-3-carboxílico;

5 [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido quinolino-2-carboxílico;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido isoquinolino-3-carboxílico;

10 [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido quinolino-8-carboxílico;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido isoquinolino-1-carboxílico;

15 [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido quinolino-4-carboxílico;

20 [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido 4-metóxi-quinolino-2-carboxílico;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido quinoxalina-2-carboxílico;

25 [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido piridina-2-carboxílico;

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-nicotinamida;

5 N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-isonicotinamida;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido piraizina-2-carboxílico;

10 N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-benzamida;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido naftaleno-2-carboxílico;

15 N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-2-flúor-benzamida;

20 N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-3-flúor-benzamida;

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-4-flúor-benzamida;

25 N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-3,4-diflúor-benzamida;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-

isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido tiofeno-3-carboxílico;

5 [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido furano-3-carboxílico;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido 4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico;

10 [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido 6-metil-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico;

15 [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido 5-hidróxi-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico;

20 [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido 5-metóxi-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico;

25 [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido 6-flúor-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-

dimetóxi-fenil]-amida de ácido 6-bromo-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-

5 dimetóxi-fenil]-amida de ácido cinolino-4-carboxílico;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-

dimetóxi-fenil]-amida de ácido 4-oxo-4H-cromeno-3-carboxílico;

10 [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-

diflúor-fenil]-amida de ácido quinolino-3-carboxílico;

[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etilsulfanil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-

15 4,5-dimetóxi-fenil]-amida de ácido quinolino-3-carboxílico;

2-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il-etil)-2H-tetrazol-5-il]-4,5-dimetóxi-fenil-amida de ácido quinolino-3-carboxílico;

20 N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-

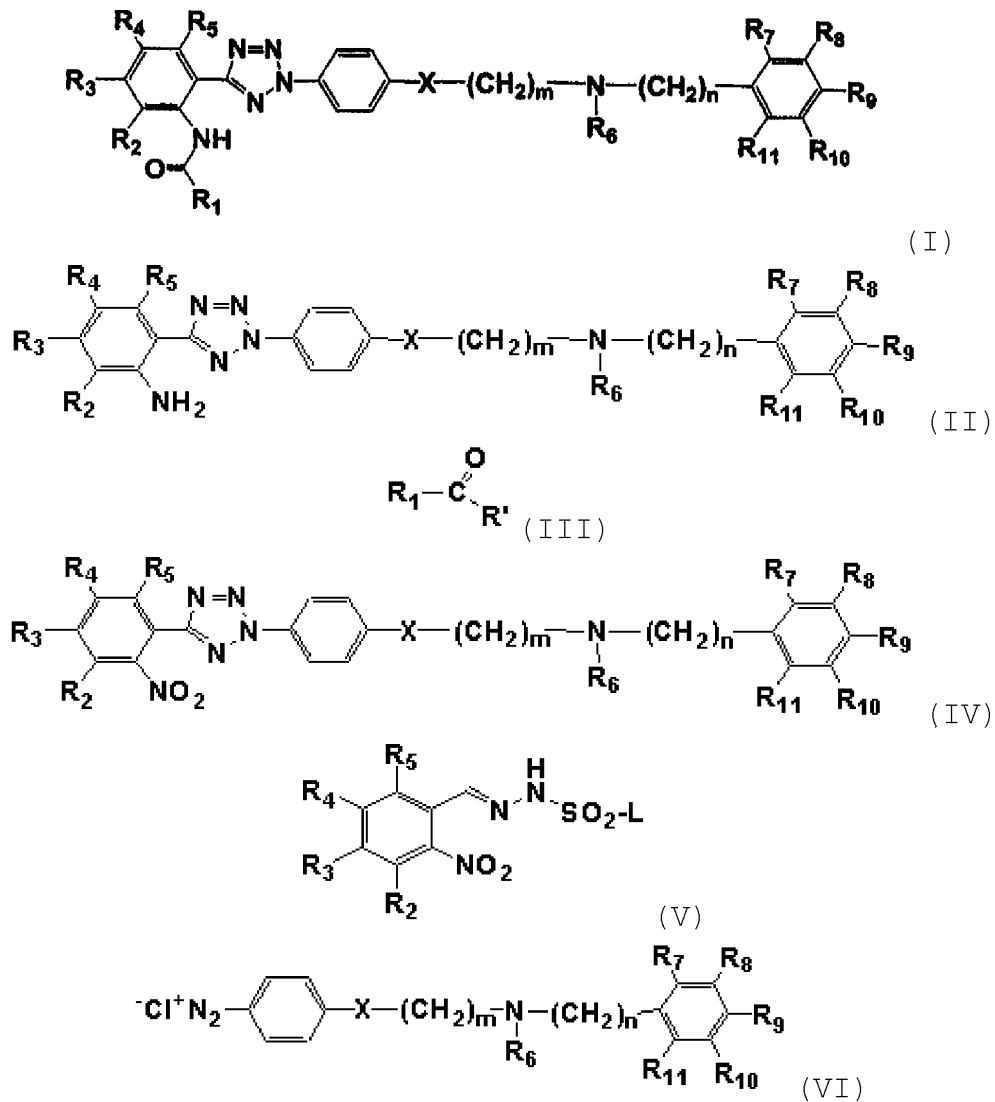
dimetóxi-fenil]-3-fenil-acrilamida;

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-dimetóxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-

dimetóxi-fenil]-3-quinolin-3-il-acrilamida; e

25 (2-{2-[4-(2-{[2-(3,4-dimetóxi-fenil)-etil]-metil-amino}-etil)-fenil]-2H-tetrazol-5-il}-4,5-dimetóxi-fenil)-amida de ácido 4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico.

3. Processo para preparar um composto de fórmula (I) **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende as etapas de: (i) ciclicizar um composto de fórmula (V) com um composto de fórmula (VI) na presença de uma base para obter um composto de fórmula (IV); (ii) hidrogenar o composto de fórmula (IV) na presença de um catalisador para obter um composto de fórmula (II); e (iii) acilar o composto de fórmula (II) com um composto de fórmula (III) na presença de uma base ou de um agente de condensação:



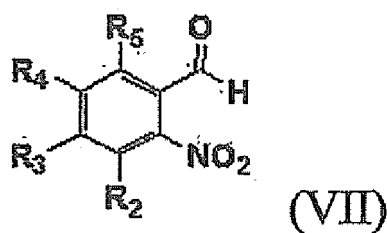
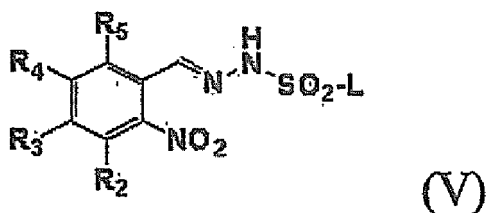
em que,

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, m, n$ e X possuem os mesmos significados como definido na reivindicação 1;

5 R' é OH, Cl ou Br ; e

L é benzil ou toлил.

4. Processo, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de fórmula (V) é preparado pela reação de um composto de fórmula (VII) com
10 cloreto de toluenosulfonil ou cloreto de benzenosulfonil:

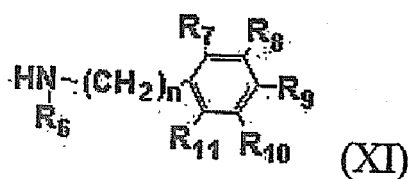
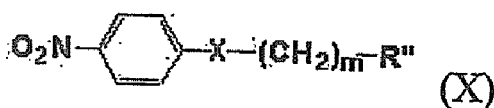
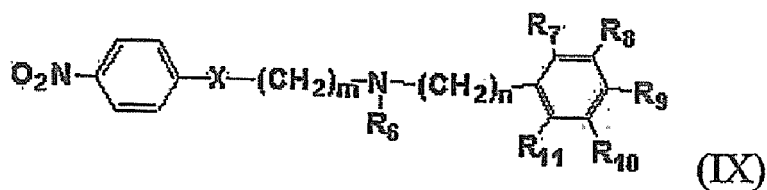
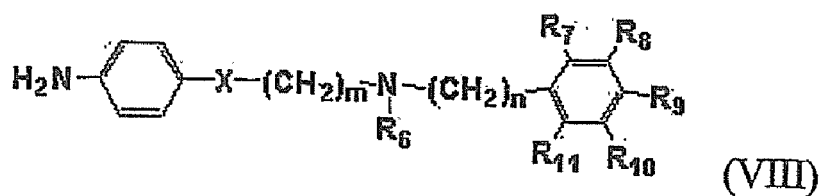
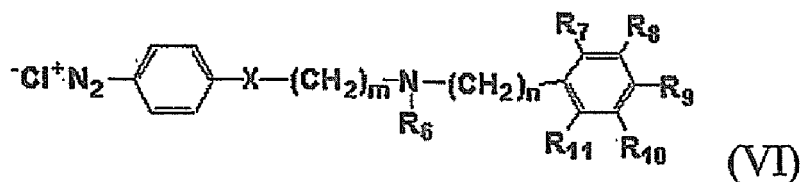


em que,

R_2, R_3, R_4, R_5 e L possuem os significados como definido na reivindicação 3.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de fórmula (VI) é
15 preparado pela reação de um composto de fórmula (X) com um composto de fórmula (XI) na presença de uma base, para obter um composto de fórmula (IX); hidrogenação de um composto de

fórmula (IX) na presença de um catalisador, para obter um composto de fórmula (VIII); e reação de um composto de fórmula (VIII) com nitrito de sódio e HCl:



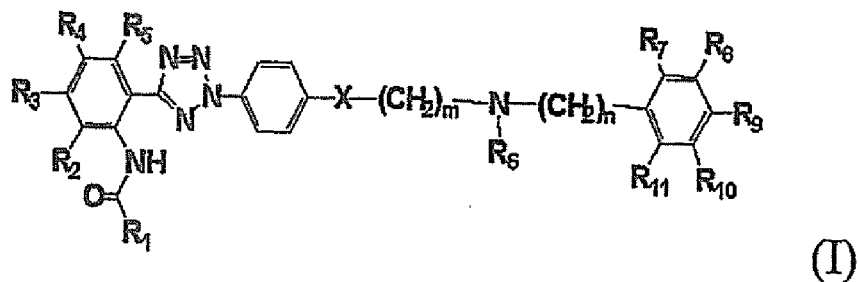
em que,

5 $\text{R}_6, \text{R}_7, \text{R}_8, \text{R}_9, \text{R}_{10}, \text{R}_{11}, m, n$ e X possuem os mesmos significados como definido na reivindicação 3; e

R'' é OH, Cl ou Br .

6. Composição farmacêutica para inibir a atividade da p-glicoproteína **CHARACTERIZADA** pelo fato de que compreende
10 um composto de fórmula (I), como definido na reivindicação

1, ou um sal farmacologicamente aceitável deste como um ingrediente ativo, juntamente com um veículo farmacologicamente aceitável:



em que,

5 R_1 é fenila, piridina, pirazina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, pirazol, imidazol, triazol, oxazol, tiazol, oxadiazol, tiadiazol, benzotiazol, benzoxazol, cromona, quinolona, cinâmico ou acril quinolina, que é substituído opcionalmente com um ou mais substituintes
10 selecionados do grupo que consiste em alquil C_{1-5} , hidróxi, alcóxi C_{1-5} , halogênio, trifluorometil, nitro e amino;

cada um dentre $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ e R_{11} é independentemente hidrogênio, hidróxi, halogênio, nitro, alquil ou alcóxi C_{1-5} , R_6 e R_{11} sendo opcionalmente
15 fusionado juntos para formar um anel de 4 a 8 membros;

cada um dentre m e n é independentemente um número inteiro variando desde 0 até 4; e

X é CH_2 , O ou S.