

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

(21) **PI0612010-5 A2**

(22) Data de Depósito: 13/06/2006
(43) Data da Publicação: 13/10/2010
(RPI 2075)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 471/10
A61K 31/438
A61P 1/04

(54) Título: **ESPIRO-BENZIMIDAZÓIS FARMACEUTICAMENTE ATIVOS**

(30) Prioridade Unionista: 16/06/2005 EP 05 105330.4

(73) Titular(es): NYCOMED GMBH

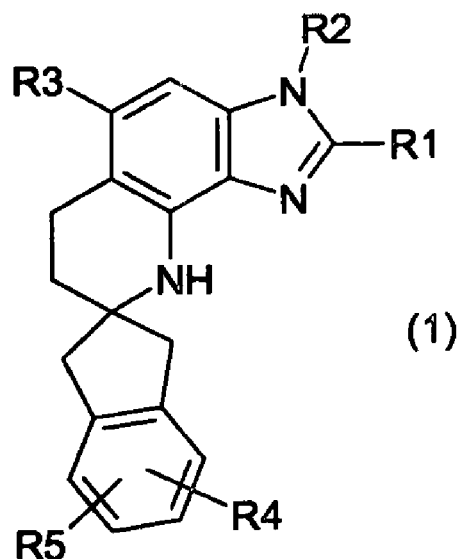
(72) Inventor(es): ANDREAS PALMER, CHRISTOF BREHM, Jorg Senn-Bilfinger, MARIA VITTORIA CHIESA, Peter Jan Zimmermann, STEFAN POSTIUS, WILM BUHR, WOLFGANG KROMER, WOLFGANG-ALEXANDER SIMON

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006063163 de 13/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/134111 de 21/12/2006

(57) Resumo: ESPIRO-BENZIMIDAZÓIS FARMACEUTICAMENTE ATIVOS. A presente invenção refere-se a compostos da fórmula 1, em que os substituintes e símbolos são como definidos na descrição. Os compostos inibem a secreção de ácido gástrico.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "ESPIRO-BENZIMIDAZÓIS FARMACEUTICAMENTE ATIVOS".

5 A presente invenção refere-se a novos compostos que são usados na indústria farmacêutica como compostos ativos para a produção de medicamentos.

Técnica Antecedente

10 No pedido de patente européia 266326 (que corresponde à Patente dos Estados Unidos nº 5.106.862), derivados de benzimidazol tendo uma ampla variedade de substituintes são descritos, que são ditos serem aivos como agentes anti-úlceras. No Pedido de Patente Internacional WO 97/47603 (Astra AB) os benzimidazóis com uma substituição de benzilóxi ou benzilamino são descritos.

15 O Pedido de Patente Internacional WO 04/054984 descreve derivados de benzimidazol bicíclicos, substituídos, cujos compostos são úteis para tratar doenças gastrointestinais.

O Pedido de Patente Internacional WO 04/087701 descreve derivados de benzimidazol tricíclicos tendo diferentes substituintes na posição 5 da porção de benzimidazol cujos compostos são igualmente úteis para tratar doenças gastrointestinais.

20 Os Pedidos de Patente Internacionais WO 05/058893 e WO 05/103057 descrevem derivados de benzimidazol tricíclicos tendo substituintes na posição 6 e 7 do sistema de anel tricíclico cujos compostos são igualmente úteis para tratar doenças gastrointestinais.

25 O Pedido de Patente Internacional WO 05/121139 descreve derivados de benzimidazol tricíclicos tendo substituintes na posição 5, 6 e 7 do sistema de anel tricíclico cujos compostos são igualmente úteis para tratar doenças gastrointestinais.

Descrição da Invenção

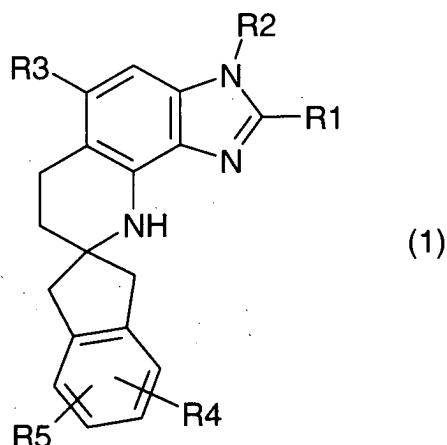
Problema Técnico

30 Uma série inteira de compostos é conhecida da técnica anterior, que inibe a secreção de ácido gástrico por bloqueio da H⁺/K⁺-ATPase. Os compostos designados como inibidores da bomba de próton (PPI's), por

- exemplo, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol ou rabeprazol, ligam-se irreversivelmente à H⁺/K⁺-ATPase. PPI's são disponíveis como terapêuticos já durante um longo tempo. Uma nova classe de compostos designados como inibidores de bomba de próton reversível (rPPI's), como
- 5 antagonistas de bomba de ácido (APA's) ou como bloqueadores de ácido competitivo de potássio (P-CAB's) ligam-se reversivelmente à H⁺/K⁺-ATPase. Embora rPPI's, APA's e P-CAB's sejam conhecidos há mais de 20 anos e muitas companhias são empenhadas em seu desenvolvimento, nenhum rPPI, APA ou P-CAB está no momento disponível para terapia. O pro-
- 10 blema técnico subjacente à presente invenção é portanto fornecer antagonistas de bomba de ácido que podem ser usadas em terapia.

Solução Técnica

A invenção refere-se a compostos da fórmula 1



em que

- 15 R1 é hidrogênio, 1-4C-alquila, 3-7C-cicloalquila, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcoxycarbonila, 2-4C-alquenila, 2-4C-alquinila, fluoro-1-4C-alquila ou hidróxi-1-4C-alquila,
- R2 é hidrogênio, 1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi, 3-7C-cicloalquila, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, 2-4C-
- 20 alquenila, 2-4C-alquinila ou fluoro-1-4C-alquila,
- R3 é hidrogênio, halogênio, fluoro-1-4C-alquila, 1-4C-alquila, 2-4C-alquenila, 2-4C-alquinila, carboxila, 1-4C-alcoxycarbonila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, fluoro-1-4C-alcóxi-

1-4C-alquila ou o grupo $\text{-CO-NR}^{31}\text{R}^{32}$,

onde

R^{31} é hidrogênio, hidroxila, 1-7C-alquila, 3-7C-cicloalquila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, 1-4C-alquilcarbonil-1-4C-alquila, 1-4C-

5 alquilcarbonila ou 1-4C-alcoxicarbonila e

R^{32} é hidrogênio, 1-7C-alquila, hidróxi-1-4C-alquila, ou 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila,

ou onde

R^{31} e R^{32} juntos, incluindo o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, são um grupo pirrolidino, hidroxipirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, hidroxiazetidino, fluorazetidino, aziridino, N-1-4C-alquilpiperazino ou morfolino,

R_4 e R_5 são substituintes idênticos ou diferentes selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, 1-4C-alquila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, hidróxi-1-4C-alcóxi, 1-4C-alcóxi-1-4C-alcóxi, 2-4C-alquenilóxi, 1-4C-alquilcarbonila, carboxila, 1-4C-alcoxicarbonila, carbóxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcoxicarbonil-1-4C-alquila, halogênio, hidroxila, trifluorometila, halo-1-4C-alcóxi, nitro, amino, mono- ou di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino, 1-4C-alcóxi-1-4C-alcoxicarbonilamino ou sulfonila,

e seus sais.

1-4C-Alquila representa grupos alquila de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos que podem ser mencionados são os grupos butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, propila, isopropila, etila e o metila.

3-7C-Cicloalquila representa ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e cicloeptila, dos quais ciclopropila, ciclobutila e ciclopentila são preferidos.

3-7C-Cicloalquil-1-4C-alquila representa um dos anteriormente mencionados grupos 1-4C-alquila, que é substituído por um dos anteriormente mencionados grupos 3-7C-cicloalquila. Exemplos que podem ser mencionados são um grupo ciclopropilmetila, um cicloexilmetila e um cicloexiletila.

1-4C-Alcóxi representa grupos, que em adição ao átomo de oxigênio contém

um grupo alquila de cadeia linear ou ramificado tendo 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos que podem ser mencionados são os grupos butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, terc-butóxi, propóxi, isopropóxi e preferivelmente os etóxi e metóxi.

- 5 1-4C-Alcóxi-1-4C-alquila representa um dos anteriormente mencionados grupos 1-4C-alquila, que é substituído por um dos anteriormente mencionados 1-4C-alcóxi grupos. Exemplos que podem ser mencionados são o grupo metoximetila, o grupo metoxietila, em particular o grupo 2-metoxietila, o grupo etoxietila, em particular o grupo 2-etoxietila, e o grupo butoxietila, em particular o grupo 2-butoxietila.

1-4C-Alcoxycarbonila (-CO-1-4C-alcóxi) representa um grupo carbonila, ao qual um dos anteriormente mencionados grupos 1-4C-alcóxi é ligado. Exemplos que podem ser mencionados são o grupo ($\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})-$) e o etoxicarbonila ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-$).

- 15 2-4C-Alquenila representa os grupos alquenila de cadeia linear ou ramificada tendo 2 a 4 átomos de carbono. Exemplos que podem ser mencionados são os grupos 2-butenila, 3-butenila, 1-propenila e o 2-propenila (grupo alila).

- 2-4C-Alquinila representa os grupos de alquinila de cadeia linear ou ramificada tendo 2 a 4 átomos de carbono. Exemplos que podem ser mencionados são os grupos 2-butinila, 3-butinila, e preferivelmente o 2-propinila (grupo propargila).

- 25 Fluoro-1-4C-alquila representa um dos anteriormente mencionados grupos 1-4C-alquila, que são substituídos por um ou mais átomos de flúor. Exemplos que podem ser mencionados são o grupo trifluorometila, o grupo difluorometila, o 2-fluoroetila, o 2,2-difluoroetila ou o 2,2,2-trifluoroetila.

- Hidróxi-1-4C-alquila representa um dos anteriormente mencionados grupos 1-4C-alquila, que são substituído por um grupo hidróxi. Exemplos que podem ser mencionados são os grupos hidroximetila, o 2-hidroxietila, o 3-hidroxipropila, o (2S)-2-hidroxipropila e o (2R)-2-hidroxipropila. Hidróxi-1-4C-alquila dentro do escopo da invenção é entendido incluir grupos 1-4C-alquila substituídos por dois ou mais grupos hidróxi. Exemplos que podem ser mencionados são os grupos 3,4-diidroxibutila e em particular o 2,3-

diidroxipropila.

Halogênio dentro do significado da invenção é bromo, cloro e fluoro.

1-4C-Alcóxi-1-4C-alcóxi representa um dos anteriormente mencionados grupos 1-4C-alcóxi, que são substituídos por um outro grupo 1-4C-alcóxi. Exemplos que podem ser mencionados são os grupos 2-(metóxi)etóxi ($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$) e 2-(etóxi)etóxi ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$).

1-4C-Alcóxi-1-4C-alcóxi-1-4C-alquila representa um dos anteriormente mencionados grupos 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, que são substituídos por um dos anteriormente mencionados grupos 1-4C-alcóxi. Um exemplo que pode ser mencionado é o grupo 2-(metóxi)etoximetila ($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$).

Fluoro-1-4C-alcóxi-1-4C-alquila representa um dos anteriormente mencionados grupos 1-4C-alquila, que são substituídos por um grupo fluoro-1-4C-alcóxi. Fluoro-1-4C-alcóxi neste caso representa um dos anteriormente mencionados grupos 1-4C-alcóxi, que são substituídos por um ou mais átomos de flúor. Exemplos de grupos 1-4C-alcóxi substituídos por fluoro que podem ser mencionados são os grupos 2-fluoro-etóxi, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propóxi, o 2-trifluorometil-2-propóxi, o 1,1,1-trifluoro-2-propóxi, o perfluoro-terc-butóxi, o 2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-butóxi, o 4,4,4-trifluoro-1-butóxi, o 2,2,3,3,3-pentafluoropropóxi, o perfluoroetóxi, o 1,2,2-trifluoroetóxi, em particular o 1,1,2,2-tetrafluoroetóxi, o 2,2,2-trifluoroetóxi, o trifluorometóxi e preferivelmente o difluorometóxi. Exemplos de radicais de fluoro-1-4C-alcóxi-1-4C-alquila que podem ser mencionados são, os radicais de 1,1,2,2-tetrafluoroetoximetila, o 2,2,2-trifluoroetoximetila, o trifluorometoximetila, 2-fluoroetoxietila, o 1,1,2,2-tetrafluoroetoxietila, o 2,2,2-trifluoroetoxietila, o trifluorometoxietila e preferivelmente o difluorometoximetila e o difluorometoxietila.

1-4C-Alquilcarbonila representa um grupo, que em adição ao grupo carbonila contém um dos anteriormente mencionados grupos 1-4C-alquila. Um exemplo que pode ser mencionado é o grupo acetila.

1-4C-Alquilcarbonil-1-4C-alquila representa anteriormente mencionados grupos 1-4C-alquila que são substituídos por grupo 1-4C-alquilcarbonila. Exemplos que podem ser mencionados são os radicais de 2-oxo-propila, o 2-oxo-

butila, o 2-oxo-pentila, o 3-oxo-butila ou o 3-oxo-pentila.

Hidróxi-1-4C-alcóxi representa anteriormente mencionados grupos 1-4C-alcóxi, que são substituídos por um grupo hidróxi. Um exemplo preferido que pode ser mencionado é o grupo 2-hidroxietóxi.

- 5 2-4C-Alquenilóxi representa grupos, que em adição ao átomo de oxigênio contêm um dos anteriormente mencionados grupos 2-4C-alquenila. Exemplos, que podem ser mencionados, são os grupos 2-butenilóxi, 3-butenilóxi, 1-propenilóxi e o 2-propenilóxi (grupo alilóxi).

- 10 Carbóxi-1-4C-alquila representa grupos 1-4C-alquila que são substituídos por um grupo carboxila. Exemplos, que podem ser mencionados, são os grupos carboximetila e o 2-carboxietila.

- 15 1-4C-Alcoxicarbonil-1-4C-alquila representa grupos 1-4C-alquila, que são substituídos por um dos anteriormente mencionados grupos 1-4C-alcoxicarbonila. Exemplos, que podem ser mencionados, são os grupos metoxicarbonilmetila e o etoxicarbonilmetila.

- 20 Halo-1-4C-alcóxi representa grupos 1-4C-alcóxi que são completamente ou principalmente substituídos por halogênio. "Principalmente" neste contexto significa que mais do que metade dos átomos de hidrogênio nos grupos 1-4C-alcóxi são substituídos por átomos de halogênio. Grupos halo-1-4C-alcóxi são primariamente grupos 1-4C-alcóxi substituídos por cloro e/ou em particular fluoro. Exemplos de grupos 1-4C-alcóxi substituídos por halogênio que podem ser mencionados são os grupos 2,2,2-tricloroetóxi, o hexa-
- 25 cloroisopropóxi, o pentacloroisopropóxi, o 1,1,1-tricloro-3,3,3-trifluoro-2-propóxi, o 1,1,1-tricloro-2-metil-2-propóxi, o 1,1,1-tricloro-2-propóxi, o 3-bromo-1,1,1-trifluoro-2-propóxi, o 3-bromo-1,1,1-trifluoro-2-butóxi, o 4-bromo-3,3,4,4-tetrafluoro-1-butóxi, o clorodifluorometóxi, o 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propóxi, o 2-trifluorometil-2-propóxi, o 1,1,1-trifluoro-2-propóxi, o perfluoro-terc-butóxi, o 2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-butóxi, o 4,4,4-trifluoro-1-butóxi, o 2,2,3,3,3-pentafluoropropóxi, o perfluoroetóxi, o 1,2,2-trifluoroetóxi, em parti-
- 30 cular o 1,1,2,2-tetrafluoroetóxi, o 2,2,2-trifluoroetóxi, o trifluorometóxi e preferivelmente o difluorometóxi.

Mono- ou di-1-4C-alquilamino representa um grupo amino, que é substituído

por um ou por dois grupos idênticos ou diferentes dos anteriormente mencionados grupos 1-4C-alquila. Exemplos que podem ser mencionados são os grupos dimetilamino, o dietilamino e o diisopropilamino.

1-4C-Alquilcarbonila representa um grupo, que em adição ao grupo carbonila
5 contém um dos anteriormente mencionados grupos 1-4C-alquila. Um exemplo que pode ser mencionado é o grupo acetila.

1-4C-Alquilcarbonilamino representa um grupo amino ao qual um grupo 1-4C-alquilcarbonila é ligado. Exemplos que podem ser mencionados são os grupos propionilamino ($\text{C}_3\text{H}_7\text{C}(\text{O})\text{NH}-$) e o acetilamino (grupo acetamido)
10 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$).

1-4C-Alcoxicarbonilamino representa um grupo amino, que é substituído por um dos anteriormente mencionados grupos 1-4C-alcoxicarbonila. Exemplos, que podem ser mencionados, são os grupos etoxicarbonilamino e o metoxicarbonilamino.

15 1-4C-Alcóxi-1-4C-alcoxicarbonila representa um grupo carbonila, ao qual um dos anteriormente mencionados grupos 1-4C-alcóxi-1-4C-alcóxi é ligado. Exemplos que podem ser mencionados são os grupos 2-(metóxi)etoxicarbonila ($\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$) e o 2-(etóxi)etoxicarbonila ($\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$).

20 1-4C-Alcóxi-1-4C-alcoxicarbonilamino representa um grupo amino, que é substituído por um dos anteriormente mencionados grupos 1-4C-alcóxi-1-4C-alcoxicarbonila. Exemplos que podem ser mencionados são os grupos 2-(metóxi)etoxicarbonilamino e o 2-(etóxi)etoxicarbonilamino.

Hidroxipirrolidino representa um grupo pirrolidino, que é substituído por um
25 grupo hidróxi. Exemplos que podem ser mencionados são os grupos 2-hidroxipirrolidino e o 3-hidroxipirrolidino.

Hidroxiazetidino representa um grupo azetidino, que é substituído por um grupo hidróxi. Um exemplo que pode ser mencionado é o grupo 3-hidroxiazetidino.

30 Fluorazetidino representa um grupo azetidino, que é substituído por um átomo de fluoro. Exemplos que podem ser mencionados são os grupos (2S)-e o (2R)-fluoroazetidino e em particular o 3-fluoroazetidino.

N-1-4C-alquilpiperazino representa um grupo piperazino, em que um dos átomos de nitrogênio de piperazino é substituído por um dos anteriormente mencionados grupos 1-4-C-alquila. Exemplos que podem ser mencionados são os grupos 4-metilpiperazino, o 4-etilpiperazino e o 4-iso-propilpiperazino.

5 Sais possíveis de compostos da fórmula 1 - dependendo da substituição - são especialmente todos os sais de adição de ácido. Menção particular pode ser feita aos sais farmacologicamente toleráveis dos ácidos inorgânicos e orgânicos habitualmente usados em farmácia. Aqueles adequados são sais de adição de ácido solúveis em água e insolúveis em água
10 com ácidos tais como, por exemplo, ácido hidrolórico, ácido hidrobrômico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucônico, ácido benzóico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maléico, ácido láurico, ácido málico, ácido malônico, ácido fumárico, ácido sucínico, ácido oxálico, ácido tartárico,
15 ácido embônico, ácido esteárico, ácido toluenossulfônico, ácido metanossulfônico ou ácido 3-hidróxi-2-naftóico, onde os ácidos são usados na preparação de sal – dependendo se um ácido mono- ou polibásico está envolvido e de qual sal é desejado – em uma relação quantitativa equimolar ou uma diferença deles.

20 Sais dos compostos de fórmula I de acordo com a invenção podem ser obtidos dissolvendo-se o composto livre em um solvente adequado (por exemplo, uma cetona tais como acetona, metiletilcetona ou metilisobutiletetona, um éter tal como éter de dietila, tetraidrofurano ou dioxano, um hidrocarboneto clorinado tal como cloreto de metileno ou clorofórmio, ou um
25 álcool alifático de baixo peso molecular tal como metanol, etanol ou isopropanol) que contém o [ácido desejado ou ao qual o ácido desejado é então adicionado, se necessário em aquecimento. O ácido pode ser empregado em preparação de sal, dependendo se um ácido mono- ou polibásico está envolvido e dependendo de qual sal é desejado, em uma relação quantitativa equimolar ou uma diferença deles. Os sais são obtidos por exemplo, por
30 evaporação do solvente ou por precipitação sob resfriamento, por reprecipitação, ou por precipitação com um não solvente para o sal e separa-

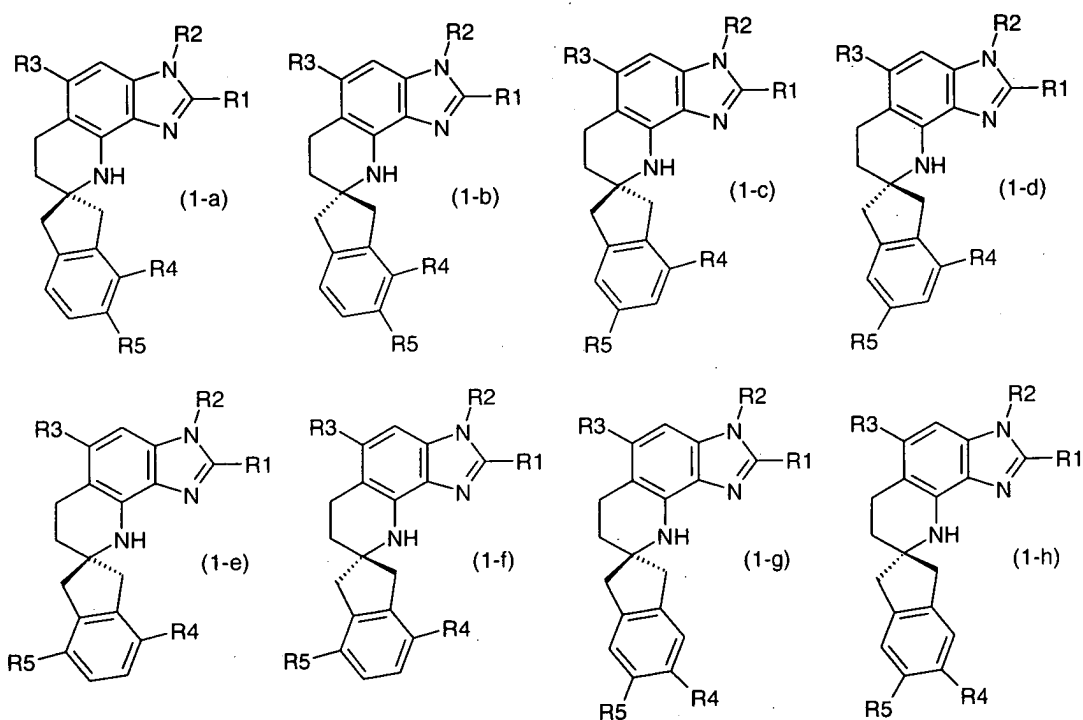
ção, por exemplo, por filtração, do sal após precipitação.

Sais farmacologicamente intoleráveis, que podem inicialmente ser obtidos, por exemplo, como produtos de processo na produção dos compostos de acordo com a invenção na escala industrial, são convertidos nos sais farmacologicamente toleráveis por processos conhecidos pela pessoa versada na técnica.

É conhecido pela pessoa versada na técnica que os compostos de acordo com a invenção e seus sais, se, por exemplo, eles são isolados em forma cristalina, podem conter várias quantidades de solventes. A invenção portanto também compreende todos os solvatos e em particular todos os hidratos dos compostos da fórmula 1, e também todos os solvatos e em particular todos os hidratos dos sais dos compostos da fórmula 1.

Os compostos da fórmula 1 podem ter um centro de quiralidade no átomo de espiro carbono na posição 8 do esqueleto básico. A ocorrência de um tal centro de quiralidade depende da natureza e da posição dos substituintes R4 e R5. Um centro de quiralidade surge por exemplo, se R4 é diferente de R5. A invenção desse modo refere-se a todos os estereoisômeros praticáveis em qualquer relação de mistura desejada um com o outro, incluindo os estereoisômeros puros, que são um objeto preferido da invenção.

A invenção portanto refere-se a todos os seguintes estereoisômeros da fórmula 1:



Os estereoisômeros puros dos compostos da fórmula 1 e sais de acordo com a presente invenção podem ser obtidos por exemplo por síntese assimétrica, empregando-se compostos de partida quirais na síntese e por divisão das misturas estereoisoméricas obtidas na síntese. Preferivelmente, os estereoisômeros puros dos compostos da fórmula 1 são obtidos empregando-se compostos de partida quirais.

Misturas estereoisoméricas de compostos da fórmula 1 podem ser divididas nos estereoisômeros puros por métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica. Preferivelmente, as misturas são separadas por cromatografia ou cristalização (fracional). Para misturas enantioméricas a divisão é preferivelmente feita formando-se sais diastereoméricos por adição de aditivos quirais tipo ácidos quirais, resolução subsequente dos sais e liberação do composto desejado a partir do sal. Alternativamente, derivatização com reagentes auxiliares quirais pode ser feita, seguida por separação de diastereômero e remoção do grupo auxiliar quiral. Além disso, misturas enantioméricas podem ser separadas empregando-se colunas de separação quirais em cromatografia. Outro método adequado para a separação de misturas enantioméricas é a separação enzimática.

Uma modalidade da invenção (modalidade 1) a ser enfatizada são os compostos da fórmula 1, em que

R4 e R5 são cada hidrogênio,
e seus sais.

Outra modalidade da invenção (modalidade 2) a ser enfatizada
são os compostos da fórmula 1, em que

5 R1 é 1-4C-alquila,
e seus sais.

Outra modalidade da invenção (modalidade 3) a ser enfatizada
são os compostos da fórmula 1, em que

R2 é hidrogênio ou 1-4C-alquila,
10 e seus sais.

Outra modalidade da invenção (modalidade 4) a ser enfatizada
são os compostos da fórmula 1, em que

R3 é o grupo -CO-NR₃₁R₃₂,

onde

15 R31 é hidrogênio, hidroxila, 1-7C-alquila, 3-7C-cicloalquila, hi-
dróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, 1-4C-alquilcarbonil-1-4C-alquila,
1-4C-alquilcarbonila ou 1-4C-alcoxicarbonila e

R32 é hidrogênio, 1-7C-alquila, hidróxi-1-4C-alquila, ou 1-4C-
alcóxi-1-4C-alquila,

20 ou onde

R31 e R32 juntos, incluindo o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão liga-
dos, são um grupo pirrolidino, hidroxipirrolidino, piperidino, piperazino, azeti-
dino, hidroxiazetidino, fluorazetidino, aziridino, N-1-4C-alquilpiperazino ou
morfolino ,

25 e seus sais.

Uma modalidade da invenção (modalidade 5) a ser particular-
mente enfatizada são os compostos da fórmula 1, em que

R1 é metila,
e seus sais.

30 Outra modalidade da invenção (modalidade 6) a ser particular-
mente enfatizada são os compostos da fórmula 1, em que

R2 é hidrogênio ou metila,

e seus sais.

A invenção também refere-se aos compostos da fórmula 1, em que

5 R1 é hidrogênio, 1-4C-alquila, 3-7C-cicloalquila, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcoxicarbonila, 2-4C-alquenila, 2-4C-alquinila, fluoro-1-4C-alquila ou hidróxi-1-4C-alquila,

R2 é hidrogênio, 1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi, 3-7C-cicloalquila, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, 2-4C-alquenila, 2-4C-alquinila ou fluoro-1-4C-alquila,

10 R3 é hidrogênio, halogênio, fluoro-1-4C-alquila, 1-4C-alquila, 2-4C-alquenila, 2-4C-alquinila, carboxila, 1-4C-alcoxicarbonila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, fluoro-1-4C-alcóxi-1-4C-alquila ou o grupo -CO-NR₃₁R₃₂,

onde

15 R31 é hidrogênio, hidroxila, 1-7C-alquila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila ou 1-4C-alquilcarbonil-1-4C-alquila, 1-4C-alquilcarbonila ou 1-4C-alcoxicarbonila e

R32 é hidrogênio, 1-7C-alquila, hidróxi-1-4C-alquila, ou 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila,

20 ou onde

R31 e R32 juntos, incluindo o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, são um grupo pirrolidino, hidroxipirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, hidroxiazetidino, aziridino, N-1-4C-alquilpiperazino ou morfolino,

R4 e R5 são substituintes idênticos ou diferentes selecionados do grupo
25 consistindo em hidrogênio, 1-4C-alquila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, hidróxi-1-4C-alcóxi, 1-4C-alcóxi-1-4C-alcóxi, 2-4C-alquenilóxi, 1-4C-alquilcarbonila, carboxila, 1-4C-alcoxicarbonila, carbóxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcoxicarbonil-1-4C-alquila, halogênio, hidroxila, trifluorometila, halo-1-4C-alcóxi, nitro, amino, mono- ou di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino,
30 1-4C-alcoxicarbonilamino, 1-4C-alcóxi-1-4C-alcoxicarbonilamino ou sulfonila,

e seus sais.

Compostos da fórmula 1 que devem ser mencionados são aqueles,

em que

- R1 é hidrogênio, 1-4C-alquila, 3-7C-cicloalquila, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila ou hidroxil-1-4C-alquila,
- R2 é hidrogênio, 1-4C-alquila, 3-7C-cicloalquila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, 2-4C-alquenila, 2-4C-alquinila ou fluoro-1-4C-alquila,
- R3 é hidrogênio, halogênio, fluoro-1-4C-alquila, 1-4C-alquila, 2-4C-alquenila, 2-4C-alquinila, carboxila, 1-4C-alcoxicarbonila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, fluoro-1-4C-alcóxi-1-4C-alquila ou o grupo -CO-NR31R32,

onde

- R31 é hidrogênio, hidroxila, 1-7C-alquila, 3-7C-cicloalquila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, 1-4C-alquilcarbonil-1-4C-alquila, 1-4C-alquilcarbonila ou 1-4C-alcoxicarbonila e

R32 é hidrogênio, 1-7C-alquila, hidróxi-1-4C-alquila, ou 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila,

ou onde

- R31 e R32 juntos, incluindo o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, são um grupo pirrolidino, hidroxipirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, hidroxiazetidino, fluorazetidino, aziridino, N-1-4C-alquilpiperazino ou morfolino,

- R4 e R5 são substituintes idênticos ou diferentes selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, 1-4C-alquila ou halogênio, e seus sais.

Compostos da fórmula 1 que devem também ser mencionados são aqueles,

em que

- R1 é hidrogênio, 1-4C-alquila, 3-7C-cicloalquila, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila ou hidroxil-1-4C-alquila,
- R2 é hidrogênio, 1-4C-alquila, 3-7C-cicloalquila, hidróxi-1-4C-alquila,

1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, 2-4C-alquenila, 2-4C-alquinila ou fluoro-1-4C-alquila,

R3 é hidrogênio, halogênio, fluoro-1-4C-alquila, 1-4C-alquila, 2-4C-alquenila, 2-4C-alquinila, carboxila, 1-4C-alcoxicarbonila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, fluoro-1-4C-alcóxi-1-4C-alquila ou o grupo -CO-NR₃₁R₃₂,

onde

R₃₁ é hidrogênio, hidroxila, 1-7C-alquila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila ou 1-4C-alquilcarbonil-1-4C-alquila, 1-4C-alquilcarbonila ou 1-4C-alcoxicarbonila e

R₃₂ é hidrogênio, 1-7C-alquila, hidróxi-1-4C-alquila ou 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila,

ou onde

R₃₁ e R₃₂ juntos, incluindo o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, são um grupo pirrolidino, hidroxipirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, hidroxiazetidino, aziridino, N-1-4C-alquilpiperazino ou morfolino,

R₄ e R₅ são substituintes idênticos ou diferentes selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, 1-4C-alquila ou halogênio, e seus sais.

Compostos da fórmula 1 que devem ser particularmente mencionados são aqueles,

em que

R₁ é hidrogênio, 1-4C-alquila ou hidróxi-1-4C-alquila,

R₂ é hidrogênio, 1-4C-alquila, hidróxi-1-4C-alquila ou 2-4C-alquenila,

R₃ é carboxila, 1-4C-alcoxicarbonila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila ou o grupo -CO-NR₃₁R₃₂,

onde

R₃₁ é hidrogênio, hidroxila, 1-7C-alquila, 3-7C-cicloalquila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila ou 1-4C-alquilcarbonil-1-4C-alquila e

R₃₂ é hidrogênio, 1-7C-alquila, hidróxi-1-4C-alquila ou 1-4C-

alcóxi-1-4C-alquila,

ou onde

R31 e R32 juntos, incluindo o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, são um grupo pirrolidino, hidroxipirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, hidroxiazetidino, fluorazetidino, aziridino, N-1-4C-alkylpiperazino ou morfolino,

R4 e R5 são substituintes idênticos ou diferentes selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, 1-4C-alquila ou halogênio, e seus sais.

10 Compostos da fórmula 1 que também devem ser particularmente mencionados são aqueles, em que

R1 é hidrogênio, 1-4C-alquila ou hidróxi-1-4C-alquila,

R2 é hidrogênio, 1-4C-alquila ou hidróxi-1-4C-alquila,

15 R3 é carboxila, 1-4C-alcóxicarbonila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila ou o grupo -CO-NR31R32,

onde

R31 é hidrogênio, hidroxila, 1-7C-alquila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila ou 1-4C-alkylcarbonil-1-4C-alquila e

20 R32 é hidrogênio, 1-7C-alquila, hidróxi-1-4C-alquila ou 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila,

ou onde

R31 e R32 juntos, incluindo o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, são um grupo pirrolidino, hidroxipirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, hidroxiazetidino, aziridino, N-1-4C-alkylpiperazino ou morfolino,

25 R4 e R5 são substituintes idênticos ou diferentes selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, 1-4C-alquila ou halogênio, e seus sais.

30 Compostos da fórmula 1 que devem ser enfatizados são aqueles,

em que

R1 é 1-4C-alquila,

R2 é hidrogênio, 1-4C-alquila ou 2-4C-alquenila,

R3 é carboxila, 1-4C-alcoxycarbonila, hidróxi-1-4C-alquila ou o grupo -CO-NR31R32,

onde

5 R31 é hidrogênio, 1-7C-alquila, 3-7C-cicloalquila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila ou 1-4C-alquilcarbonil-1-4C-alquila e R32 é hidrogênio ou 1-7C-alquila,

ou onde

10 R31 e R32 juntos, incluindo o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, são um grupo pirrolidino, azetidino, hidroxiazetidino, fluorazetidino ou morfolino,

R4 e R5 são cada hidrogênio,
e seus sais.

15 Compostos da fórmula 1 que devem também ser enfatizados são aqueles,
em que

R1 é 1-4C-alquila,

R2 é 1-4C-alquila,

R3 é o grupo -CO-NR31R32,

20 onde

R31 é hidrogênio, 1-7C-alquila, 3-7C-cicloalquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila ou 1-4C-alquilcarbonil-1-4C-alquila e

R32 é hidrogênio ou 1-7C-alquila,

ou onde

25 R31 e R32 juntos, incluindo o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, são um grupo pirrolidino, azetidino, fluorazetidino ou morfolino,

R4 e R5 são cada hidrogênio,
e seus sais.

30 Compostos da fórmula 1 que devem também ser enfatizados são aqueles,
em que

R1 é 1-4C-alquila,

R2 é 1-4C-alquila,

R3 é carboxila, 1-4C-alcoxicarbonila ou o grupo -CO-NR₃₁R₃₂,

onde

R₃₁ é hidrogênio, hidróxi-1-4C-alquila ou 1-7C-alquila,

5 R₃₂ é hidrogênio ou 1-7C-alquila e

R₄ e R₅ são cada hidrogênio,

e seus sais.

Compostos da fórmula 1 que devem também ser particularmente enfatizados são aqueles,

10 em que

R₁ é metila,

R₂ é metila,

R₃ é o grupo -CO-NR₃₁R₃₂,

onde

15 R₃₁ é hidrogênio, metila, ciclopropila, 2-metoxietila, 3-metoxipropila ou 2-oxo-propila e

R₃₂ é hidrogênio ou metila,

ou onde

20 R₃₁ e R₃₂ juntos, incluindo o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, são um grupo pirrolidino, azetidino, 3-fluorazetidino ou morfolino,

R₄ e R₅ são cada hidrogênio,

e seus sais.

Compostos preferidos exemplares de acordo com a invenção são aqueles compostos da fórmula 1, em que R₁, R₂, R₃, R₄ e R₅ têm os
25 significados como fornecidos na Tabela A (Me = CH₃, Et = C₂H₅), e os sais destes compostos. Estes compostos são descritos por meio de exemplo como produtos finais ou podem ser preparados de uma maneira análoga empregando-se por exemplo, as etapas do processo descritas abaixo.

Tabela A:

R1	R2	R3	R4	R5
Me	Me	CH ₂ OH	H	H
Me	Me	CH ₂ OCH ₃	H	H
Me	Me	C(O)NHMe	H	H
Me	Me	C(O)N-pirrolidina	H	H
Me	Me	C(O)NH(CH ₂) ₂ OH	H	H
Me	Me	C(O)NH(CH ₂) ₂ OMe	H	H
Me	Me	C(O)NH ₂	H	H
Me	Me	C(O)N-morfolina	H	H
Me	Me	C(O)NMe ₂	H	H
Me	Me	C(O)N-aziridina	H	H
Me	Me	C(O)OEt	H	H
Me	Me	C(O)OH	H	H
Me	Me	C(O)N-azetidina	H	H
Me	Me	C(O)NH(CH ₂) ₂ Me	H	H
Me	Me	C(O)NHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	H	H
Me	Me	C(O)NH-ciclopropila	H	H
Me	Me	H	H	H
Me	Me	C(O)NH ₂ Et	H	H
Me	Me	C(O)NH(CH ₂) ₃ OH	H	H
Me	Me	C(O)NH(CH ₂) ₃ OMe	H	H
Me	Me	C(O)NHCH ₂ C(O)CH ₃	H	H
Me	Me	C(O)N-3-fluorazetidina	H	H
Me	Me	C(O)N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ OH	H	H
Me	Me	C(O)N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ OMe	H	H
Me	Me	C(O)N(CH ₃)-(CH ₂) ₃ OH	H	H
Me	Me	C(O)N(CH ₃)-(CH ₂) ₃ OMe	H	H
Me	H	CH ₂ OH	H	H
Me	H	CH ₂ OCH ₃	H	H
Me	H	C(O)NHMe	H	H

R1	R2	R3	R4	R5
Me	H	C(O)N-pirrolidina	H	H
Me	H	C(O)NH(CH ₂) ₂ OH	H	H
Me	H	C(O)NH(CH ₂) ₂ OMe	H	H
Me	H	C(O)NH ₂	H	H
Me	H	C(O)N-morfolina	H	H
Me	H	C(O)NMe ₂	H	H
Me	H	C(O)N-aziridina	H	H
Me	H	C(O)OEt	H	H
Me	H	C(O)OH	H	H
Me	H	C(O)N-azetidina	H	H
Me	H	C(O)NH(CH ₂) ₂ Me	H	H
Me	H	C(O)NHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	H	H
Me	H	C(O)NH-ciclopropila	H	H
Me	H	H	H	H
Me	H	C(O)NHEt	H	H
Me	H	C(O)NH(CH ₂) ₃ OH	H	H
Me	H	C(O)NH(CH ₂) ₃ OMe	H	H
Me	H	C(O)NHCH ₂ C(O)CH ₃	H	H
Me	H	C(O)N-3-fluorazetidina	H	H
Me	H	C(O)N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ OH	H	H
Me	H	C(O)N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ OMe	H	H
Me	H	C(O)N(CH ₃)-(CH ₂) ₃ OH	H	H
Me	H	C(O)N(CH ₃)-(CH ₂) ₃ OMe	H	H

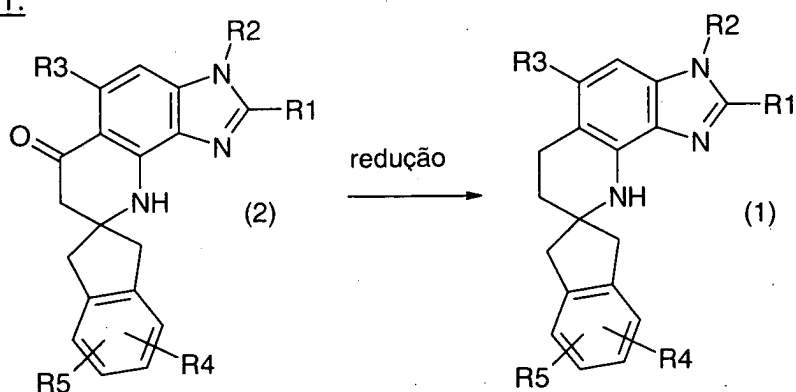
Compostos particularmente preferidos exemplares de acordo com a invenção são aqueles descritos por meio de exemplo e os sais destes compostos.

- Os compostos de acordo com a invenção podem ser sintetizados de compostos de partida correspondentes, por exemplo, de acordo com os esquemas de reação fornecidos abaixo. A síntese é realizada de uma maneira conhecida pelo especialista, por exemplo, como descrito em maio-
- 5

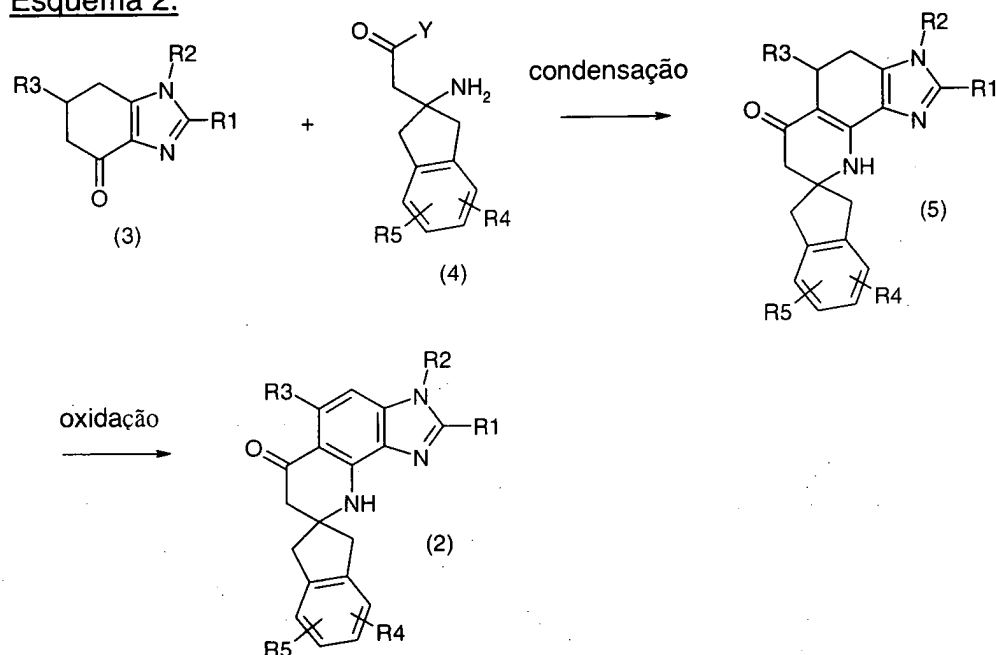
res detalhes nos seguintes exemplos.

- Como esboçado no esquema 1, os compostos da fórmula 1 podem ser obtidos por redução do grupo carbonila nos compostos correspondentes da fórmula 2 por métodos que são familiares à pessoa versada na técnica, por exemplo, empregando-se trietilsilano/ácido trifluoroacético (West e outro, J. Org. Chem. 1973, 38, 2675-2681) ou, por exemplo, empregando-se hidreto de alumínio de lítio no caso quando R3 é um grupo que pode não ser reduzido sob estas condições como por exemplo, R3 = hidrogênio.

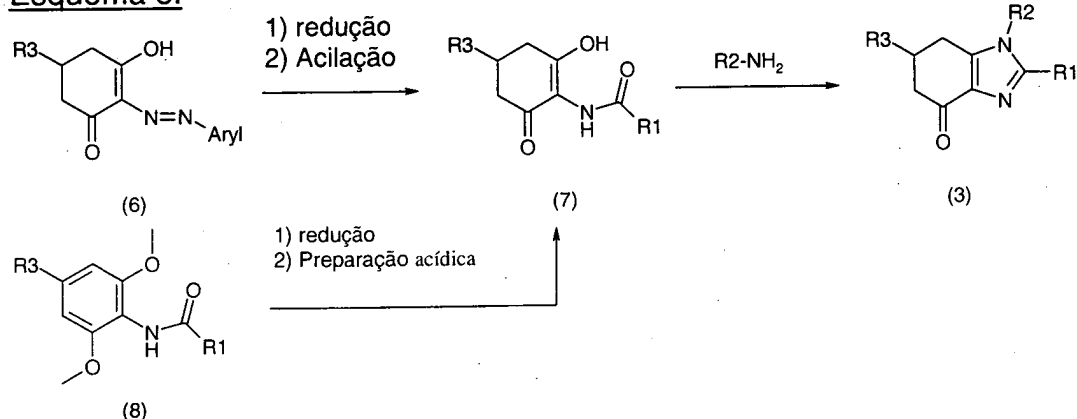
Esquema 1.



- Compostos da fórmula 2 podem ser preparados por exemplo, como esboçado no esquema 2. Em uma primeira etapa cetonas da fórmula 3 são reagidas com derivados de espiro-aminoácido da fórmula 4 (em que Y é um grupo de partida adequado, por exemplo, um grupo 1-4C-alcóxi, por exemplo um grupo etóxi) para fornecer compostos da fórmula 5. Em uma segunda etapa, compostos da fórmula 5 são oxidados por procedimentos padrão empregando-se um agente de oxidação adequado (por exemplo clorân timer ou 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona) para fornecer compostos da fórmula 2.

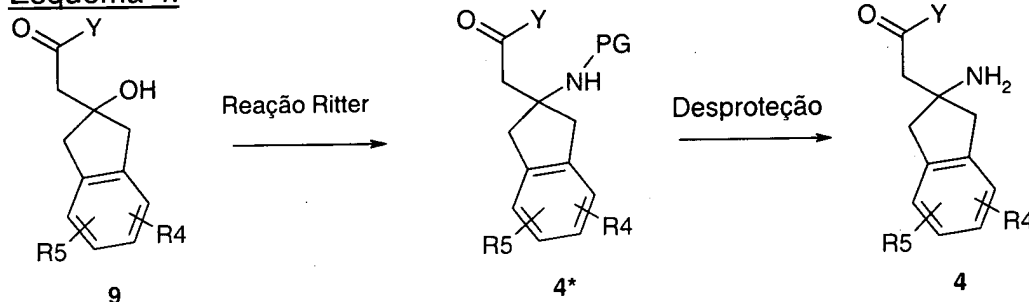
Esquema 2.

- Cetonas da fórmula 3 podem ser preparadas como mostrado, por exemplo, no esquema 3 executando-se a reação de ciclização de compostos da fórmula 7 na presença de uma amina primária ($R_2 \neq H$) ou amônia ($R_2 = H$) sob condições conhecidas pelo especialista. A preparação de compostos da fórmula 7 pode ser obtida por diversas metodologias conhecidas pelo especialista; dois exemplos são ilustrados no esquema 3. A redução e acilação subsequente de azo-compostos da fórmula 6 são realizadas de uma maneira conhecida pelo especialista, por exemplo, como descrito por A. Treibs, R. Zinsmeister em Chem. Ber. 1957, 90, 87-92. Alternativamente, compostos aromáticos da fórmula 8 podem ser reduzidos por agentes de redução fortes seguidos por uma preparação acídica, por exemplo, como descrito por Kuehne, Lambert em Org. Synth.; Coll. Vol. V, 1973, 400 ou por A. Mann, C. Humblet em J. Med. Chem., 1985, 28, 1440-1446. Compostos da fórmula 6 ou 8 são conhecidos, por exemplo, da patente FR2242984, ou de Allan, Collect. Czech. Chem. Commun. 1966, 31, 4129, ou eles podem ser preparados empregando-se etapas de processo análogo.

Esquema 3.

- Como esboçado no esquema 4, os derivados de β-aminoácido requeridos da fórmula geral 4 podem ser preparados dos ácidos β-hidróxi correspondentes da fórmula 9, em que Y é um grupo de partida adequado, por exemplo, um grupo 1-4C-alcóxi, por exemplo um grupo etóxi, por métodos familiares à pessoa versada na técnica, como por exemplo, a reação de Ritter em analogia ao procedimento descrito por exemplo, em Org. React. 1969, 17, 213. Compostos da fórmula 9 são conhecidos pela pessoa versada na técnica, por exemplo, de J. Chem. Soc. 1960, 4115, ou eles podem ser preparados empregando-se etapas de processo análogo. Se acetonitrilo for usado para a reação de Ritter, β-aminoácidos da fórmula 4* com PG = acetila são obtidos. O grupo de proteção PG em compostos da fórmula 4* pode então ser clivado da funcionalidade de amino por métodos conhecidos pelo especialista, por exemplo, se PG for um grupo acetila, ele pode ser clivado por hidrólise acídica para fornecer compostos da fórmula 4. O grupo Y pode ser transformado em qualquer outro grupo Y por procedimentos padrão conhecidos pelo especialista, por exemplo, por esterificação.

Esquema 4:



A derivatização, se existir, dos compostos obtidos de acordo com os esquemas acima (por exemplo conversão de um grupo R3 em outro grupo R3 ou conversão de um grupo hidroxila em um grupo alcóxi ou éster) é também realizada de uma maneira conhecida por si só. Se, por exemplo, compostos da fórmula 1 onde R3 = -CO-NR₃₁R₃₂ são desejados, uma derivatização apropriada pode ser realizada de uma maneira conhecida por si só (por exemplo conversão de um éster ou um ácido carboxílico em uma amida), preferivelmente no estágio de compostos da fórmula 1 ou no estágio de qualquer intermediário destes.

As etapas de reação esboçadas acima são realizadas de uma maneira conhecida por si só, por exemplo como descrito em maiores detalhes nos exemplos.

A presente invenção também refere-se aos compostos da fórmula 2, 4 e 5 mostradas acima, que são intermediários no processo de produção dos compostos da fórmula 1 de acordo com a presente invenção. R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ são desse modo definidos como para compostos da fórmula 1 e Y é um grupo de partida adequado, preferivelmente um grupo 1-4C-alcóxi.

A pessoa versada na técnica sabe com base em seu conhecimento e com base naquelas rotinas de síntese, que são conhecidas e descritas na descrição desta invenção, como descobrir outras rotinas de síntese possíveis para compostos de acordo com esta invenção. Todas as rotinas de síntese descritas aqui bem como todas as outras rotinas de síntese possíveis são também parte desta invenção.

Efeitos vantajosos

- 5 A ação de proteção gástrica excelente e a ação de inibição de secreção de ácido gástrico dos compostos de acordo com a invenção podem ser demonstradas em investigações de modelos experimentais animais. Os compostos da fórmula 1 de acordo com a invenção investigados no modelo mencionado abaixo foram fornecidos com números que correspondem aos números destes compostos nos exemplos.

Teste da ação de inibição de secreção no estômago de rato perfundido

- 10 Na Tabela A que segue, a influência dos compostos da fórmula 1 de acordo com a invenção sobre a secreção de ácido estimulada por pentagastrina do estômago de rato perfundido após administração intraduodenal *in vivo* é mostrada.

Tabela A

Nº	Dose ($\mu\text{mol/kg}$) i.d.	Inibição de secreção de ácido (%)
4	1	> 80
11	1	> 80
14	1	> 80
15	1	> 80
16	1	> 80
18	1	> 80
21	1	> 80
22	1	> 80
23	1	> 80
24	1	> 80
25	1	> 80
27	1	> 80

Metodologia

- 15 O abdome de ratos anestesiados (rato CD, fêmea, 200-250 g; 1,5 g/kg i.m. de uretano) foi aberto após traqueostomia por uma incisão abdominal superior média e um catéter de PVC foi fixado transoralmente no esôfago e outro por meio do piloro tal que as extremidades dos tubos exatamente projetem-se no lúmen gástrico. O catéter partindo do piloro foi dei-

xado externamente na parede abdominal direita através de uma abertura lateral.

Após enxágüe cuidadoso (cerca de 50-100 ml), solução de NaCl fisiológico quente (37°C) foi continuamente passada através do estômago (0,5 ml/min, pH 6,8-6,9; Braun-Unita I). O pH (medidor de pH 632, eletrodo de vidro EA 147; ϕ = 5 mm, Metrohm) e, por titulação com uma solução de NaOH a 0,01N recentemente preparada para pH 7 (Dosimat 665 Metrohm), o HCl secretado foram determinados no efluente em cada caso coletado em um intervalo de 15 minutos.

A secreção gástrica foi estimulada por infusão contínua de 1 μ g/kg (= 1,65 ml/h) de pentagastrina i.v. (veia femoral esquerda) durante 30 min após o término da operação (isto é após determinação de 2 frações preliminares). As substâncias a serem testadas foram administradas intraduodenalmente em um volume de líquido de 2,5 ml/kg 60 min após o início da infusão de pentagastrina contínua. A temperatura corporal dos animais foi mantida em uma constante de 37,8-38°C por irradiação infravermelha e almofadas térmicas (automático, controle contínuo por meio de um sensor de temperatura retal).

Método(s) para Realizar a Invenção

Os seguintes exemplos servem para ilustrar a invenção em maiores detalhes sem restringí-la. Da mesma maneira, outros compostos da fórmula 1 cuja preparação não é descrita explicitamente podem ser preparados de uma maneira análoga ou de uma maneira familiar por si só à pessoa versada na técnica empregando-se técnicas de processo habituais. A abreviação min significa minuto(s), h significa hora(s) e m.p. significa ponto de fusão.

I. Compostos Finais da fórmula 1

1. 2,3-Dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxilato de etila

A uma solução de 0,3 g (0,77 mmol) de 2,3-dimetil-6-oxo-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxilato de etila em 3 ml de ácido trifluoroacético foi adicionado 1,1 ml (6,9 mmol) de

trietilsilano e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi neutralizada com carbonato de hidrogênio de sódio aquoso saturado e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada em vácuo.

- 5 Purificação do resíduo por cromatografia de coluna (sílica gel, acetato de etila/éter de petróleo/trietilamina 5:4:1) e cristalização de éter de dietila produziram 140 mg (48%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 167-168°C.

2. 3-Alil-2-metil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxilato de metila

10

- A uma solução de 1,8 g (4,5 mmol) de 3-alil-2-metil-6-oxo-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxilato de metila em 21 ml de ácido trifluoroacético foram adicionados 4,3 ml (27 mmol) de trietilsilano e a mistura foi agitada a 40°C. Após 3 dias, uma quantidade adicional de 0,5 ml de trietilsilano foi adicionada e a agitação foi continuada durante 1 dia. A mistura de reação foi evaporada e o resíduo foi dividido entre carbonato de hidrogênio de sódio aquoso saturado e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada em vácuo. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna (sílica gel, acetato de etila/éter de petróleo/trietilamina 5:5:1) e cristalização de acetato de etila/n-heptano produziram 1,1 g (62%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 142-142,5°C.
- 15
- 20

3. 3-Alil-2-metil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxilato de etila

25

- A uma solução de 3,1 g (7,5 mmol) de 3-alil-2-metil-6-oxo-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxilato de etila em 35 ml de ácido trifluoroacético foram adicionados 7,2 ml (45 mmol) de trietilsilano e a mistura foi agitada a 40°C durante 2 dias. A mistura de reação foi evaporada e o resíduo foi dividido entre carbonato de hidrogênio de sódio aquoso saturado e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada em vácuo. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna (sílica gel, acetato
- 30

de etila/éter de petróleo/trietilamina 6:5:1) e cristalização de acetato de etila/n-heptano produziram 1,2 g (40 %) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 150°C.

4. N,2,3-Trimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-

5 h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

A uma solução de 0,4 g (1,1 mmol) de N,2,3-trimetil-6-oxo-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida em 10 ml de ácido trifluoroacético foi adicionado trietilsilano [5 x 0,7 ml (6,9 mmol)] a 40°C durante um período de 12 dias. A mistura de reação foi neutralizada com 1N de hidróxido de sódio aquoso e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada em vácuo. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna (sílica gel, tolueno/dioxano/metanol 6:3:1) e cristalização de éter de dietila produziu 160 mg (41%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 237-238°C.

5. Ácido 2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxílico

A uma solução de 2,56 g (6,8 mmol) de 2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxilato de etila em 140 ml de dioxano foi adicionada uma solução de 1,63 g (68,1 mmol) de hidróxido de lítio em 55 ml de água e a mistura foi agitada durante a noite a 60°C. A mistura de reação foi resfriada, neutralizada com 6N de ácido hidrolórico e evaporada até a secura. O produto cru (45% em peso) foi empregado sem purificação na próxima etapa.

25 6. (2,3-Dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-inden]-5-il)metanol

A uma suspensão de 1,17 g (3,12 mmol) de 2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxilato de etila em 15 ml de tetraidrofurano seco foram adicionados em gotas 9,2 ml (9,2 mmol) de hidreto de diisobutilalumínio (1M em tolueno) a 0°C. Após 1 hora, uma quantidade adicional de 3 ml (3 mmol) de hidreto de diisobutilalumínio foi adicionada e agitação foi continuada durante 1,5 hora. À mistura de

reação foram adicionados algumas gotas de metanol e tetraidrato de L-tartrato de sódio de potássio. Após 1 hora, sílica gel foi adicionada à emulsão resultante e a mistura foi evaporada até a secura e colocada em uma coluna com sílica gel. Eluição com diclorometano/metanol 13:1 e cristalização de acetato de etila/éter de dietila produziram 0,25 g (24%) do composto
5 título como um sólido incolor. Ponto de fusão 272-274°C.

7. 3-Alil-N,2-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

A uma solução de 1,8 g (16 mmol) de terc-butoxido de potássio
10 em 50 ml de terc-butanol foi adicionado 0,8 g (2 mmol) de 3-alil-2-metil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxilato de etila e a mistura foi agitada a 55°C durante 5 horas. Após agitação durante a noite a 40°C, a mistura foi evaporada, neutralizada com 2N de ácido
15 hidrocloreto e evaporada até a secura. Ao resíduo foram adicionados 50 ml de N,N-dimetilformamida e 2,57 g (8 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urônio (TBTU). A 0°C, 5 ml de metilamina (7,5M em N,N-dimetilformamida) foram adicionados e a mistura foi agitada 24 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi evaporada
20 até a secura e o resíduo foi dividido entre cloreto de amônio aquoso saturado e diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada em vácuo. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna (sílica gel, acetato de etila/éter de petróleo/trietilamina 5:5:1) e cristalização de acetato de etila/n-heptano produziram 0,24 g (31%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão
25 226-227°C.

8. 3-Alil-N,N,2-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

A uma solução de 2,25 g (20 mmol) de terc-butoxido de potássio
em 55 ml de terc-butanol foi adicionado 0,97 g (2,5 mmol) de 3-alil-2-metil-
30 1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxilato de metila e a mistura foi agitada a 55°C. Após 50 minutos, 10 ml de água foram adicionados, a mistura foi neutralizada com 2N de ácido hidrocloreto e

evaporada até a secura. Ao resíduo foram adicionados 50 ml de N,N-dimetilformamida e 3,21 g (10 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urônio (TBTU). A 0°C, 3 ml de dimetilamina líquida foram adicionados e a mistura foi agitada 3 dias em temperatura ambiente. A mistura de reação foi evaporada até a secura e o resíduo foi dividido entre cloreto de amônio aquoso saturado e diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada em vácuo. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna (sílica gel, acetato de etila/trietilamina 9:1) e cristalização de acetato de etila/n-heptano produziram 0,81 g (80 %) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 172-173°C.

9. N,2-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

Uma mistura de 0,22 g (0,57 mmol) de 3-alil-N,2-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida, 0,53 g (3,4 mmol) de ácido 1,3-dimetilbarbitúrico e 0,2 g (0,17 mmol) de tetracis(trifenilfosfina) de paládio em 25 ml de diclorometano desgasificado foi refluxada durante 3 dias sob argônio. A mistura de reação foi dividida entre carbonato de hidrogênio de sódio aquoso saturado e diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada em vácuo. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna (sílica gel, acetato de etila/metanol/trietilamina 9:1:1), subsequente cromatografia de permuta de íon (Dowex 50WX8, eluente 1N de amônia) e cristalização de acetato de etila/éter de diisopropila produziram 31 mg (16%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 240-241°C.

10. N,N,2-Trimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

Uma mistura de 0,4 g (1 mmol) de 3-alil-N,N,2-trimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida, 0,47 g (3 mmol) de ácido 1,3-dimetilbarbitúrico e 0,25 g (0,22 mmol) de tetracis(trifenilfosfina) de paládio em 50 ml de diclorometano desgasificado foi refluxada durante 5 dias sob argônio. A mistura de reação foi

dividida entre carbonato de hidrogênio de sódio aquoso saturado e diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada em vácuo. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna (sílica gel, acetato de etila/metanol/trietilamina 9:1:1) liberou o produto cru, que foi também purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, diclorometano/metanol 20:1). Cristalização de acetato de etila/n-heptano produziu 89 mg (25%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 183°C.

11. N,N,2,3-tetrametil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

A uma suspensão de 2,0 g (2,3 mmol, produto cru) de ácido 2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxílico em 20 ml de N,N-dimetilformamida foi adicionado 1,46 g (4,6 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) e a mistura foi aquecida até 40°C. Após 30 minutos, 5,7 ml (11,4 mmol) de dimetilamina (2M em tetraidrofurano) foram adicionados a 0°C. Após 30 minutos, a mistura de reação foi evaporada até a secura e o resíduo foi dividido entre água e diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, acetato de etila/trietilamina 9:1) e cristalizado de éter de dietila para produzir 0,72 g (85%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 178-179°C.

12. N-(2-hidroxietil)-N,2,3-trimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

A uma suspensão de 2,0 g (2,3 mmol, produto cru) de ácido 2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxílico em 20 ml de N,N-dimetilformamida foi adicionado 1,46 g (4,6 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) e a mistura foi aquecida até 40°C. Após 30 minutos, 0,85 g (11,3 mmol) de 2-(metilamino)etanol foi adicionado a 0°C. Após 2 horas, a mistura de reação foi dividida entre água e diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada. O

resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, acetato de etila/trietilamina 4:1) e cristalizado de acetato de etila para produzir 0,23 g (25%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 194-195°C.

13. 1-[(2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-

5 h]quinolina-8,2'-inden]-5-il)carbonil]azetidin-3-ol

A uma suspensão de 0,72 g (1,44 mmol, produto cru) de ácido 2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxílico em 40 ml de N,N-dimetilformamida foi adicionado 1,16 g (3,6 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1*H*-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-
10 urônio (TBTU) e a mistura foi aquecida até 40°C. Após 30 minutos, 0,32 g (4,38 mmol) de azetidin-3-ol foi adicionado em temperatura ambiente. Após 1 hora, a mistura de reação foi evaporada até a secura e o resíduo foi dividido entre água e diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado
15 por cromatografia de coluna (sílica gel, tolueno/dioxano/metanol 6:3:1) e cristalizado de éter de dietila para produzir 0,39 g (67%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 171-172°C.

14. 2,3-dimetil-N-(2-oxopropil)-1',3,3',6,7,9-

hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

20 A uma suspensão de 0,72 g (1,44 mmol, produto cru) de ácido 2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxílico em 70 ml de N,N-dimetilformamida foi adicionado 1,16 g (3,6 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1*H*-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-
25 urônio (TBTU) e a mistura foi aquecida até 40°C. Após 30 minutos, 1 ml (7,2 mmol) de trietilamina e 0,47 g (4,29 mmol) de hidrocloreto de 2-aminopropanona foram adicionados a 0°C. Após agitação durante a noite, a mistura de reação foi evaporada até a secura e o resíduo foi dividido entre água e diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado por cromato-
30 grafia de coluna (sílica gel, acetato de etila/trietilamina 9:1) e cristalizado de éter de dietila para produzir 0,36 g (62%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 222-223°C.

15. 5-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]

- A uma suspensão de 0,74 g (2,13 mmol, produto cru) de ácido 2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxílico em 100 ml de N,N-dimetilformamida foi adicionado 1,71 g (5,3 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1*H*-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) e a mistura foi aquecida até 40°C. Após 30 minutos, 0,8 ml (6 mmol) de trietilamina e 0,34 g (3,1 mmol) de hidrocloreto de 3-fluoroazetidina foram adicionados em temperatura ambiente. Após 2 horas, a mistura de reação foi evaporada até a secura e o resíduo foi dividido entre água e diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, acetato de etila/trietilamina 4:1) e cristalizado de éter de dietila para produzir 0,66 g (77%) do composto título como um sólido incolor.
- 15 Ponto de fusão 259-260°C.

16. N-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

- A uma suspensão de 0,74 g (2,13 mmol, produto cru) de ácido 2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxílico em 100 ml de N,N-dimetilformamida foi adicionado 1,71 g (5,3 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1*H*-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) e a mistura foi aquecida até 40°C. Após 30 minutos, 0,46 ml (5,3 mmol) de 2-metoxietilamina foi adicionado a 0°C. Após 4 horas em temperatura ambiente, a mistura de reação foi evaporada até a secura e o resíduo foi dividido entre água e diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, acetato de etila/trietilamina 4:1) e cristalizado de acetato de etila/éter de dietila para produzir 0,7 g (81%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 186-187°C.
- 20
- 25

17. N-(2-hidroxietil)-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

A uma suspensão de 0,74 g (2,13 mmol, produto cru) de ácido 2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxílico em 100 ml de N,N-dimetilformamida foi adicionado 1,71 g (5,3 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1*H*-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) e a mistura foi aquecida até 40°C. Após 30 minutos, 0,47 ml (7,9 mmol) de 2-hidroxietilamina foi adicionado a 0°C. Após agitação durante a noite em temperatura ambiente, a mistura de reação foi evaporada até a secura e o resíduo foi dividido entre água e diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, tolueno/dioxano/metanol 6:3:1) e cristalizado de éter de dietila para produzir 0,46 g (39%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 167-168°C.

18. 2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

A uma suspensão de 0,37 g (1,06 mmol, produto cru) de ácido 2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxílico em 50 ml de N,N-dimetilformamida foi adicionado 0,85 g (2,7 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1*H*-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) e a mistura foi aquecida até 40°C. Após 30 minutos, 0,56 ml (3,9 mmol) de amônia (7N em metanol) foi adicionado em temperatura ambiente. Após 3 horas, a mistura de reação foi evaporada até a secura e o resíduo foi dividido entre água e diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, acetato de etila/trietilamina 4:1) e cristalizado de éter de dietila para produzir 0,05 g (14%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 272-273°C.

30 19. N-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-N,2,3-trimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

A uma suspensão de 0,74 g (2,13 mmol, produto cru) de ácido

2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxílico em 100 ml de N,N-dimetilformamida foi adicionado 1,71 g (5,3 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1*H*-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) e a mistura foi aquecida até 40°C. Após 30 minutos, 0,7 g (7,9 mmol) de (S)-1-metilamino-propan-2-ol foi adicionado a 0°C. Após 1 hora em temperatura ambiente, a mistura de reação foi evaporada até a secura e o resíduo foi dividido entre água e diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, acetato de etila/trietilamina 4:1) e cristalizado de acetato de etila para produzir 0,05 g (14%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 258-259°C.

20. N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

A uma suspensão de 0,74 g (2,13 mmol, produto cru) de ácido 2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxílico em 100 ml de N,N-dimetilformamida foi adicionado 1,71 g (5,3 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1*H*-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) e a mistura foi aquecida até 40°C. Após 30 minutos, 0,6 g (8 mmol) de (S)-1-amino-propan-2-ol foi adicionado a 0°C. Após 2 horas em temperatura ambiente, a mistura de reação foi evaporada até a secura e o resíduo foi dividido entre água e diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, acetato de etila/trietilamina 4:1) e cristalizado de éter de dietila para produzir 0,56 g (65%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 224-225°C.

21. N-(2-metoxietil)-N,2,3-trimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

A uma suspensão de 0,74 g (2,13 mmol, produto cru) de ácido 2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxílico em 100 ml de N,N-dimetilformamida foi adicionado 1,71 g (5,3 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1*H*-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) e a mistura foi aquecida até 40°C. Após 30 minutos, 0,7 g (7,9

mmol) de (2-metoxietil)-metilamina foi adicionado a 0°C. Após 3 horas, a mistura de reação foi evaporada até a secura e o resíduo foi dividido entre água e diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, acetato de etila/trietilamina 4:1) e cristalizado de éter de dietila para produzir 0,6 g (67%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 160-161°C.

22. 2,3-Dimetil-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]

10 A uma suspensão de 0,74 g (2,13 mmol, produto cru) de ácido 2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxílico em 100 ml de N,N-dimetilformamida foi adicionado 1,71 g (5,3 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) e a mistura foi aquecida até 40°C. Após 30 minutos, 0,62 ml
15 (7,5 mmol) de pirrolidina foi adicionado a 0°C. Após 4 horas em temperatura ambiente, a mistura de reação foi evaporada até a secura e o resíduo foi dividido entre água e diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, acetato de etila/trietilamina 4:1) e
20 cristalizado de éter de dietila para produzir 0,73 g (86%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 263-264°C.

23. 5-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]

A uma suspensão de 0,74 g (2,13 mmol, produto cru) de ácido
25 2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxílico em 100 ml de N,N-dimetilformamida foi adicionado 1,71 g (5,3 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) e a mistura foi aquecida até 40°C. Após 30 minutos, 0,5 ml
(7,5 mmol) de azetidina foi adicionado a 0°C. Após 3 horas em temperatura
30 ambiente, a mistura de reação foi evaporada até a secura e o resíduo foi dividido entre água e diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado

por cromatografia de coluna (sílica gel, acetato de etila/trietilamina 4:1) e cristalizado de éter de dietila para produzir 0,52 g (63%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 222-223°C.

24. N-ciclopropil-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

A uma suspensão de 0,74 g (2,13 mmol, produto cru) de ácido 2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxílico em 100 ml de N,N-dimetilformamida foi adicionado 1,71 g (5,3 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) e a mistura foi aquecida até 40°C. Após 30 minutos, 0,43 g (7,5 mmol) de ciclopropilamina foi adicionado a 0°C. Após 2 horas em temperatura ambiente, a mistura de reação foi evaporada até a secura e o resíduo foi dividido entre água e diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, acetato de etila/trietilamina 4:1) e cristalizado de éter de dietila para produzir 0,65 g (79%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 247-248°C.

25. 2,3-Dimetil-5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]

A uma suspensão de 0,74 g (2,13 mmol, produto cru) de ácido 2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxílico em 100 ml de N,N-dimetilformamida foi adicionado 1,71 g (5,3 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) e a mistura foi aquecida até 40°C. Após 30 minutos, 0,65 ml (7,5 mmol) de morfolina foi adicionado a 0°C. Após agitação durante a noite em temperatura ambiente, a mistura de reação foi evaporada até a secura e o resíduo foi dividido entre água e diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, acetato de etila/trietilamina 4:1) e cristalizado de éter de dietila para produzir 0,72 g (81%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 284-285°C.

26. N-(3-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

A uma suspensão de 1,0 g (2,88 mmol, produto cru) de ácido 2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxílico em 15 ml de N,N-dimetilformamida foram adicionados 2,3 g (7,2 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1*H*-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urônio (TBTU) e a mistura foi aquecida até 40°C. Após 1 hora, 0,44 ml (5,7 mmol) de 3-amino-propan-1-ol foi adicionado e a agitação foi continuada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi evaporada até a secura e o resíduo foi dividido entre água e diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada. O resíduo foi cristalizado de diclorometano/acetato de etila/trietilamina para produzir 0,31 g (27%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 237-238°C.

27. N-(3-metoxipropil)-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

A uma suspensão de 1,0 g (2,88 mmol, produto cru) de ácido 2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxílico em 5 ml de tetraidrofurano foi adicionado 0,93 g (5,7 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1*H*-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urônio (TBTU) de N,N'-carbonildiimidazol e a mistura foi aquecida até 70°C. Após 2 horas, 1,2 ml (11,2 mmol) de 3-metóxi-propilamina foi adicionado a 40°C e a agitação foi continuada durante 1 hora. A mistura de reação foi dividida entre água e diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, acetato de etila/trietilamina 4:1) e cristalizado de acetato de etila/éter de dietila para produzir 0,42 g (35%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 188-189°C.

28. Metanossulfonato de N,2,3-trimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

Uma suspensão de 7,0 g (19,4 mmol) de N,2,3-trimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-

carboxamida e 2,05 g (20,8 mmol) de ácido metanossulfônico foi suspensa em 80 ml de metanol e a mistura foi aquecida até 70°C. Após 40 minutos, a solução foi deixada resfriar para a temperatura ambiente. Após uma hora a 0°C, o precipitado foi coletado, lavado com água e seco para produzir 5,7 g (65%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 321-324°C.

29. Hidrocloreto de N,2,3-trimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

Uma suspensão de 10,0 g (27,8 mmol) de N,2,3-trimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida em 100 ml de metanol foi aquecida até o refluxo. À mistura foram adicionados 3 ml de ácido hidrocloreico concentrado e a solução clara foi deixada resfriar para a temperatura ambiente. O precipitado resultante foi coletado, lavado com metanol e secado para produzir 5,7 g (52%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 309-311°C.

30. Malonato de N,2,3-trimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

Uma suspensão de 7,0 g (19,4 mmol) de N,2,3-trimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida e 2,2 g (20,8 mmol) ácido malônico foram suspensos em 80 ml de metanol e a mistura foi aquecida até 70°C. Após 30 minutos, a solução foi deixada resfriar para a temperatura ambiente. Após uma hora a 0°C, o precipitado foi coletado, lavado com água e seco para produzir 6,95 g (77%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 261-263°C.

31. N-(2-etoxietil)-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-
hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

A uma suspensão de 1,0 g (2,9 mmol, produto cru) de ácido 2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxílico em 15 ml de N,N-dimetilformamida foram adicionados 2,3 g (7,2 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1*H*-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) e a mistura foi aquecida até 40°C. Após uma hora, 0,5 g (5,2 mmol) de 2-etoxietilamina foi adicionado em temperatura ambiente. Após agitação durante a noite em temperatura ambiente, a mistura de reação foi

evaporada até a secura e o resíduo foi dividido entre água e diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, diclorometano/metanol 13:1) e cristalizado de acetato de etila para produzir 0,17 g (14%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 180-181°C.

32. N-etil-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

A uma suspensão de 0,5 g (1,44 mmol, produto cru) de ácido 2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxílico em 5 ml de tetraidrofurano foi adicionado 0,47 g (2,9 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol e a mistura foi aquecida até 70°C. Após 4 horas, 2,9 ml (5,8 mmol) de etilamina (2M em tetraidrofurano) foram adicionados em temperatura ambiente. Após 2 dias de agitação em temperatura ambiente, a mistura de reação foi dividida entre água e diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada. O resíduo foi cristalizado de acetato de etila/acetona/n-heptano para produzir 0,23 g (43%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 223-224°C.

33. Maleato de N-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

Uma suspensão de 0,5 g (1,24 mmol) de N-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida e 0,16 g (1,38 mmol) de ácido maléico foi suspensa em 5 ml de metanol e 2 ml de 1,2-dicloroetano e a mistura foi aquecida até 80°C. Após concluir a solução, a mistura foi deixada resfriar para a temperatura ambiente. O precipitado foi coletado, lavado com acetona e seco para produzir 0,44 g (68%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 191-192°C.

34. Malonato de N-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

Uma suspensão de 0,5 g (1,24 mmol) de N-(2-metoxietil)-2,3-

dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida e 0,14 g (1,35 mmol) de ácido malônico foi suspensa em 5 ml de metanol e a mistura foi aquecida até 40°C. Após concluir a solução, a mistura foi deixada resfriar para a temperatura ambiente. O precipitado foi coletado, lavado com acetona e secado para produzir 0,41 g (65%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 176-177°C.

35. Hidrocloreto de N-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

Uma solução de 0,5 g (1,24 mmol) de N-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida e 0,11 ml (1,36 mmol) de ácido hidrocloreto concentrado em 5 ml de metanol foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O precipitado foi coletado, lavado com acetona e secado para produzir 0,16 g (29%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 294-295°C.

36. Oxalato de N-ciclopropil-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

Uma solução de 0,1 g (0,26 mmol) de N-ciclopropil-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida e 23 mg (0,26 mmol) de ácido oxálico em 2 ml de acetona/metanol foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. O precipitado foi coletado, lavado com acetona e secado para produzir 0,08 g (65%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 242-243°C.

37. Metanossulfonato de N-ciclopropil-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

A uma solução de 0,3 g (0,78 mmol) de N-ciclopropil-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida em 1 ml de metanol foram adicionados 82 mg (0,85 mmol) de ácido metanossulfônico e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos. O precipitado foi coletado, lavado com acetona e secado para produzir 0,06 g (16%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 308-309°C.

II. Compostos de Partida

A. Ácido 3-hidróxi-5-oxocicloex-3-eno-1-carboxílico

50,0 g (0,32 mol) de ácido 3,5-diidroxibenzóico e 10,0 g de Níquel Raney foram suspensos em 175 ml de 4N de hidróxido de sódio aquoso e hidrogeneizados durante 5 dias (60°C, 100-150 bar de hidrogênio). A mistura foi filtrada através de Celita e o filtrado foi acidificado com ácido hidrolórico concentrado a 0°C. O precipitado resultante foi coletado, lavado com água gelada e secado para fornecer 25,2 g (50 %) do composto título.

B. 3-Hidróxi-5-oxo-4-[fenildiazenil]cicloex-3-eno-1-carboxilato de metila

10 A uma solução de 8,64 g (0,216 mol) de hidreto de sódio (60 %) em 320 ml de metanol foram adicionados 16,8 g (0,108 mol) de ácido 3-hidróxi-5-oxocicloex-3-eno-1-carboxílico a 0°C. A mistura foi agitada durante 3 minutos e resfriada para -10°C. A esta solução foi adicionada em gotas uma solução de cloreto de benzenodiazônio em água [preparada por diazotização de 14,0 g (0,108 mol) de hidrocloreto de anilina com 7,5 g (0,108 mol) de nitrito de sódio e 18 ml de ácido hidrolórico concentrado] a 0°C. Após agitação de 15 minutos, o precipitado foi coletado, lavado com água e suspenso em 430 ml de tolueno e 75 ml de metanol. 1,8 g de monidrato de ácido p-toluenossulfônico foi adicionado e a mistura foi refluxada com uma armadilha Dean-Stark para remover água. Após 22 horas, a mistura foi resfriada, lavada com 200 ml de carbonato de hidrogênio de sódio aquoso saturado e 150 ml de água. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada em vácuo. Purificação por cromatografia de coluna (óxido de alumínio, acetato de etila) e cristalização de acetato de etila/n-heptano produziu 21,5 g (78%) do composto título como um sólido amarelo. Ponto de fusão 117-118°C.

C. 3-Hidróxi-5-oxo-4-[4-bromo-fenildiazenil]cicloex-3-eno-1-carboxilato de etila

30 A uma solução de 11,25 g (0,49 mol) de sódio em 200 ml de etanol foram adicionados em gotas 100 ml (0,47 mol) de éster de dietila de ácido 2-(2-oxo-propil)-sucínico e a mistura de reação foi refluxada durante 2 horas. A mistura foi resfriada e evaporada para fornecer um óleo que foi dissolvido

em 100 ml de etanol e 800 ml de água. A esta solução foi adicionada em gotas uma suspensão de cloreto de 4-bromobenzenodiazônio em água [preparada por diazotização de 40 g (0,23 mol) de 4-bromoanilina com 18,9 g (0,27 mol) de nitrito de sódio e ácido hidrolórico] a 0°C. Após agitação de 20 minutos, o precipitado foi coletado, lavado com água e secado em vácuo a 60°C para fornecer 71,8 g (84%) do composto título. Ponto de fusão 169-171°C.

D. 4-Acetamido-3-hidróxi-5-oxocicloex-3-eno-1-carboxilato de metila

A uma solução de 20,0 g (73 mmol) de 3-hidróxi-5-oxo-4-[fenildiazenil]cicloex-3-eno-1-carboxilato de metila em 42 ml de anidrido acético e 290 ml de ácido acético glacial foram adicionados 28,8 g (0,44 mol) de pó de zinco em porções em temperatura ambiente. Após 40 minutos, a mistura de reação foi filtrada através de Celita e a massa filtrante foi lavada com dioxano. O filtrado foi concentrado em vácuo e coevaporado duas vezes com tolueno. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna empregando-se primeiro acetato de etila/trietilamina 9:1, em seguida acetato de etila/ácido acético 100:1 e acetato de etila como eluente. Cristalização do resíduo de acetato de etila/n-heptano produziu 14,1 g (85%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 131-132°C.

E. 4-Acetamido-3-hidróxi-5-oxocicloex-3-eno-1-carboxilato de etila

73,0 g (198 mmol) de 3-hidróxi-5-oxo-4-[4-bromofenildiazenil]cicloex-3-eno-1-carboxilato de etila foram suspensos em uma mistura de 113 ml de anidrido acético e 730 ml de ácido acético glacial. 78 g (1,193 mol) de pó de zinco foram adicionados em porções em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante 4 horas, diluída com dioxano, filtrada através de uma almofada de sílica gel, e concentrada. O resíduo foi tratado com diclorometano, o precipitado (4-bromoacetanilida) foi filtrado, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, tolueno/dioxano 7:3) e cristalizado de éter de diisopropila para produzir 40,0 g (84%) do composto título como cristais brancos. Ponto de fusão 111,5-113,5°C.

F. 1-Alil-2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-benzimidazol-6-

carboxilato de metila

Uma mistura de 0,91 g (4 mmol) de 4-acetamido-3-hidróxi-5-oxocicloex-3-eno-1-carboxilato de metila e 0,32 ml (4,2 mmol) de alilamina em 4 ml de tolueno e 0,4 ml de ácido acético glacial foi aquecida até 150°C durante 40 minutos empregando-se irradiação de microondas. As amostras de 12 tais ciclos foram combinadas e evaporadas até a secura. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna (sílica gel, tolueno/dioxano/metanol 6:1:1) produziu 8,4 g (60 %) do composto título como um óleo amarelo. ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 2,39 (s, 3 H, CH₃), 2,79 (t, 2 H), 3,02 (t, 2 H), 3,21-3,35 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H, OCH₃), 4,47 (m, 2 H), 4,90 (d, 1 H), 5,27 (d, 1 H), 5,80 - 5,99 (m, 1 H).

G. 1-Alil-2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-benzimidazol-6-carboxilato de etila

Uma mistura de 0,97 g (4 mmol) de 4-acetamido-3-hidróxi-5-oxocicloex-3-eno-1-carboxilato de etila e 0,32 ml (4,2 mmol) de alilamina em 4 ml de tolueno e 0,4 ml de ácido acético glacial foi aquecida até 150°C durante 40 minutos empregando irradiação de microondas. As amostras de 20 tais ciclos foram combinadas e evaporadas até a secura. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna (sílica gel, tolueno/dioxano/metanol 6:1:1) e cristalização de acetato de etila/n-heptano produziu 11,1 g (57%) do composto título como um sólido. Ponto de fusão 95-97°C.

H. 1,2-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-benzimidazol-6-carboxilato de etila

A uma solução de 30,0 g (124 mmol) de 4-acetamido-3-hidróxi-5-oxocicloex-3-eno-1-carboxilato de etila em 250 ml de tolueno foram adicionados 75 ml (150 mmol) de metilamina (2M em tetraidrofurano) e 30 ml de ácido acético glacial. A mistura de reação foi transferida para uma autoclave e aquecida durante 2 horas a 180°C. Após resfriamento, o solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, diclorometano/metanol 9:1). Cristalização de éter de diisopropila produziu 25,0 g (85%) do composto título como cristais brancos. Ponto de fusão 147,5-150,0°C.

I. N,1,2-Trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-benzimidazol-6-carboxamida

23,0 g (97,4 mmol) de 1,2-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-benzimidazol-6-carboxilato de etila foram dissolvidos em 160 ml de metilamina (40% em água), transformados para um autoclave, e aquecidos até
 5 150°C durante 3,5 horas. Após resfriamento, os voláteis foram removidos para deixar um óleo escuro. Purificação por cromatografia de coluna (sílica gel, tolueno/dioxano/metanol 3:1:1) e cristalização de éter de diisopropila produziu 15,5 g (73%) do composto título como cristais brancos. Ponto de fusão 194-196°C.

10 J. 3-Alil-2-metil-6-oxo-1',3,3',4,5,6,7,9-octaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxilato de metila

Uma mistura de 4,4 g (20 mmol) de (2-amino-2,3-diidro-1H-inden-2-il)acetato de etila [liberado de seu sal de hidrocloreto, hidrocloreto de (2-amino-2,3-diidro-1H-inden-2-il)acetato de etila, exemplo U, por tratamento
 15 com trietilamina], 4,0 g (16 mmol) de 1-alil-2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metila e 50 mg de monoidrato de ácido p-toluenossulfônico em xileno foi aquecida sob refluxo com uma armadilha Dean-Stark durante 3 dias. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, acetato de etila/éter de petróleo 9:1)
 20 para produzir 2,41 g (92% de pureza) do composto título como um sólido. ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 2,32 (s, 3 H, CH₃), 2,64-2,90 (m, 3 H), 3,18-3,32 (m, 4 H), 3,65 (s, 3 H, OCH₃), 4,27 (dd, 1 H), 4,45 (m, 2 H), 4,92 (d, 1 H), 5,25 (d, 1 H), 5,78 - 5,96 (m, 1 H), 6,00 (bs, 1 H, NH), 7,10 - 7,25 (m, 4 H).

25 K. 3-Alil-2-metil-6-oxo-1',3,3',4,5,6,7,9-octaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxilato de etila

Uma mistura de 11,1 g (50,6 mmol) de (2-amino-2,3-diidro-1H-inden-2-il)acetato de etila [liberado de seu sal de hidrocloreto, hidrocloreto de (2-amino-2,3-diidro-1H-inden-2-il)acetato de etila, exemplo U, por tratamento
 com trietilamina], 11,1 g (42,3 mmol) de 1-alil-2-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-
 30 1H-benzimidazol-6-carboxilato de etila e 150 mg de monoidrato de ácido p-toluenossulfônico em xileno foi aquecida sob refluxo com uma armadilha de Dean-Stark. Após 3 dias, uma quantidade adicional de 5,95 g (27 mmol) de

(2-amino-2,3-diidro-1*H*-inden-2-il)acetato de etila foi adicionada e o aquecimento foi continuado durante 1 dia. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, tolueno/dioxano/metanol 6:3,5:0,5). Cristalização de acetato de etila/n-heptano produziu 3,73 g (21%) do composto título como um sólido. Ponto de fusão 164-165°C.

L. 2,3-Dimetil-6-oxo-1',3,3',4,5,6,7,9-octaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxilato de etila

Uma mistura de 4,48 g (23,4 mmol) de (2-amino-2,3-diidro-1*H*-inden-2-il)acetato de etila [liberado de seu sal de hidrocloreto, hidrocloreto de (2-amino-2,3-diidro-1*H*-inden-2-il)acetato de etila, exemplo U, por tratamento com trietilamina], 5,5 g (23,4 mmol) de 1,2-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato de etila e uma quantidade catalítica de monoidrato de ácido p-toluenossulfônico em xileno foi aquecida sob refluxo durante 3 dias. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia de

15 coluna (sílica gel, diclorometano/metanol 99:1) para produzir 1,97 g (21%) do composto título como um óleo. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,21 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,58 - 2,64 (m, 1 H), 2,78 - 2,85 (m, 2 H), 3,13 (s, 2 H), 3,19 (s, 2 H), 3,26 - 3,32 (m, 1 H), 3,45 (s, 3 H), 4,07 (q, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,22 (m, 1 H), 6,00 (s, 1 H, NH), 7,11 - 7,17 (m, 4 H).

20 M. N,2,3-Trimetil-6-oxo-1',3,3',4,5,6,7,9-octaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

Uma mistura de 3,6 g (16,4 mmol) de (2-amino-2,3-diidro-1*H*-inden-2-il)acetato de etila, [liberado de seu sal de hidrocloreto, hidrocloreto de (2-amino-2,3-diidro-1*H*-inden-2-il)acetato de etila, exemplo U, por tratamento com trietilamina], 4,3 g (18,2 mmol) de N,1,2-trimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida e uma quantidade catalítica de monoidrato de ácido p-toluenossulfônico em xileno foi aquecida sob refluxo durante 6 dias. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, diclorometano/metanol 99:1). Cristalização de

25 éter de dietila produziu 1,3 g (55%) do composto título. Ponto de fusão 93-94°C.

N. 3-Alil-2-metil-6-oxo-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-

h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxilato de metila

A uma suspensão de 1,98 g (4,9 mmol) de 3-alil-2-metil-6-oxo-1',3,3',4,5,6,7,9-octaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxilato de metila em 75 ml de acetato de etila foi adicionado 1,14 g (5,0 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona. Após 30 minutos, carbonato de hidrogênio de sódio aquoso saturado foi adicionado e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada em vácuo. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna (sílica gel, tolueno/dioxano/metanol 6:3,5:0,5) e cristalização de acetato de etila/n-heptano produziram 1,53 g (78%) do composto título como um sólido incolor. Ponto de fusão 216-217°C.

O. 3-Alil-2-metil-6-oxo-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxilato de etila

A uma suspensão de 3,65 g (8,7 mmol) de 3-alil-2-metil-6-oxo-1',3,3',4,5,6,7,9-octaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxilato de etila em 120 ml de acetato de etila foram adicionados 2,1 g (9,3 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona. Após 1 hora, 250 ml de carbonato de hidrogênio de sódio aquoso saturado foram adicionados e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada em vácuo. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna (sílica gel, tolueno/dioxano/metanol 8:1,5:0,5) e cristalização de acetato de etila/n-heptano produziram 3,2 g (89%) do composto título como um sólido amarelo pálido. Ponto de fusão 183-183,5°C.

P. 2,3-Dimetil-6-oxo-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxilato de etila

A uma solução de 1,5 g (3,8 mmol) de 2,3-dimetil-6-oxo-1',3,3',4,5,6,7,9-octaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxilato de etila em 50 ml de tetraidrofurano e 5 ml de diclorometano foi adicionado 0,86 g (3,8 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona a 0°C. Após 4 horas, 50 ml de 1N de hidróxido de sódio aquoso foram adicionados e a mistura foi extraída com diclorometano. A camada orgânica foi separada,

secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada em vácuo. Cristalização de éter de dietila produziu 0,95 g (63%) do composto título. Ponto de fusão 205-206°C.

Q. N,2,3-Trimetil-6-oxo-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida

5 A uma solução de 1,3 g (3,4 mmol) de N,2,3-trimetil-6-oxo-1',3,3',4,5,6,7,9-octaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida em 50 ml de tetraidrofurano foi adicionado 0,77 g (3,4 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona a 0°C. Após 4 horas, 50 ml de 1N de 10 hidróxido de sódio aquoso foram adicionados e a mistura foi extraída com diclorometano. A camada orgânica foi separada, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada em vácuo. Cristalização de éter de dietila produziu 0,68 g (53%) do composto título. Ponto de fusão 261-261°C.

R. (2-hidróxi-2,3-diidro-1H-inden-2-il)acetato de etila

15 Uma solução de diisopropilamida de lítio em heptano/tetraidrofurano (305 ml, 0,55 mol) foi resfriada para -75°C e 55 ml (0,56 mol) de acetato de etila foram adicionados em gotas ao mesmo tempo que a temperatura foi mantida abaixo de -75°C. Após a adição ser concluída, a mistura foi agitada a -75°C durante 30 minutos. Uma solução de 36,5 g (0,27 20 mol) de 2-indanona em 90 ml de tetraidrofurano foi adicionada em gotas ao mesmo tempo que a temperatura foi mantida abaixo de -75°C. A mistura foi agitada durante 60 minutos ao mesmo tempo que a temperatura foi deixada aumentar para -12°C. A mistura foi saciada com 200 ml de tetraidrofurano/água (1:1) e 500 ml de solução de cloreto de amônio aquoso saturado 25 foram adicionados. A mistura foi acidificada com 5N de ácido hidrolórico e a mistura foi extraída com éter de metila de terc-butila (2 x 500 ml). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por destilação a 123-130°C e 0,5 mm de Hg, fornecendo 31,2 g (52%) do composto título. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,76 (s, 2 H), 3,02 (d, J = 16,1 Hz, 2 H), 3,15 (d, J = 16,1 Hz, 2 H), 3,71 (s, 1 H, OH), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 7,18 (m, 4 H).

S. [2-(Acetilamino)-2,3-diidro-1H-inden-2-il]-acetato de etila

Uma solução de 75 g (0,34 mol) de (2-hidróxi-2,3-diidro-1*H*-inden-2-il)acetato de etila em 1,5 L de acetonitrilo foi resfriada para 5°C. 67 ml de ácido clorossulfônico foram adicionados em gotas ao mesmo tempo que a temperatura foi deixada aumentar para 14°C. A mistura de reação foi em seguida agitada durante 5 horas em temperatura ambiente. A mistura foi despejada em água (10 L) e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada em vácuo fornecendo 47,7 g (54%) do composto título. Ponto de fusão 72-73°C.

T. Hidrocloreto de ácido (2-amino-2,3-diidro-1*H*-inden-2-il)acético

Uma solução de 23,5 g (90 mmol) de [2-(acetilamino)-2,3-diidro-1*H*-inden-2-il]-acetato de etila em 200 ml de ácido hidrocórico a 5N foi refluxada durante a noite. A mistura foi evaporada até a secura e o resíduo foi misturado com acetato de etila. O sólido obtido foi coletado por filtração fornecendo 12,4 g (61%) do composto título. m.p. 176-178°C.

U. Hidrocloreto de (2-amino-2,3-diidro-1*H*-inden-2-il)acetato de etila

Uma solução de 12,4 g (55 mmol) de hidrocloreto de ácido (2-amino-2,3-diidro-1*H*-inden-2-il)acético em 250 ml de etanol foi resfriada para 0-5°C e 7,5 ml de tionilcloreto foram adicionados em gotas durante 20 min. A mistura foi refluxada durante 3 horas e concentrada em vácuo fornecendo 17 g (quant.) do composto título. Ponto de fusão 188-190°C.

Aplicabilidade industrial

Os compostos da fórmula 1 e seus sais farmacêuticamente aceitáveis (= compostos ativos de acordo com a invenção) têm propriedades farmacológicas valiosas que os torna comercialmente utilizáveis. Em particular, eles exibem inibição acentuada de secreção de ácido gástrico e uma ação protetora ou curativa gástrica e intestinal excelente em animais de sangue quente, em particular humanos. Neste contexto, os compostos ativos de acordo com a invenção são distinguidos por uma alta seletividade de ação, um rápido início de ação, uma duração vantajosa de ação, controle eficiente da duração de ação pela dosagem, uma eficácia anti-secretória particularmente boa, a ausência de efeitos colaterais significantes e uma grande faixa

terapêutica.

"Proteção ou cura gástrica e intestinal" neste contexto é entendida incluir, de acordo com o conhecimento geral, a prevenção, o tratamento e a manutenção do tratamento de doenças gastrointestinais, em particular de

5 doenças inflamatórias gastrointestinais e lesões (tais como, por exemplo, esofagite de refluxo, gastrite, dispepsia funcional relacionada ao fármaco ou hiperácida, e doença de úlcera péptica [incluindo sangramento de úlcera péptica, úlcera gástrica, úlcera duodenal]), que pode ser causada, por exemplo, por microorganismos (por exemplo *Helicobacter pylori*), toxinas bacterianas, fármacos (por exemplo certos antiinflamatórios e antireumáticos,

10 tais como NSAIDs e inibidores de COX), produtos químicos (por exemplo etanol), ácido gástrico ou situações de estresse.

O termo "doenças gastrointestinais" é entendido incluir, de acordo com o conhecimento geral,

- 15 A) doença de refluxo gastroesofageano (GERD), os sintomas da qual incluem, porém não são limitados a, azia e/ou regurgitação ácida e/ou regurgitação não ácida.
- B) outras manifestações extra-esofageanas de GERD que incluem, porém não são limitadas a, asma relacionada ao ácido, bronquite, laringite e distúrbios do sono.
- 20 C) outras doenças que podem ser relacionadas com refluxo não diagnosticado e/ou aspiração incluem, porém não são limitadas a, distúrbios das vias aéreas tais como asma, bronquite, COPD (doença pulmonar obstrutiva crônica).
- 25 D) infecção por *Helicobacter pylori* cuja erradicação está desempenhando um papel chave no tratamento de doenças gastrointestinais.
- E) Além disso, "doenças gastrointestinais" compreendem outras condições gastrointestinais que podem ser relacionadas à secreção de ácido, tais como síndrome de Zollinger-Ellison, sangramento gastrointestinal superior agudo,
- 30 náusea, vômito devido à quimioterapia ou condições pós-operatórias, ulceração por estresse, IBD (doença do intestino inflamatória) e particularmente IBS (síndrome do intestino irritável).

Em suas propriedades excelentes, os compostos ativos de acordo com a invenção surpreendentemente mostram ser claramente superiores aos compostos conhecidos da técnica anterior em vários modelos em que as propriedades antiulcerogênica e antissecretória são determinadas. Em razão destas propriedades, os compostos ativos de acordo com a invenção são

5 importantemente adequados para uso em medicina humana e veterinária, onde eles são usados, em particular, para o tratamento e/ou profilaxia de distúrbios do estômago e/ou intestino e/ou trato digestivo superior, particularmente das doenças anteriormente mencionadas.

10 Um outro objetivo da invenção são portanto os compostos ativos de acordo com a invenção para uso no tratamento e/ou profilaxia das doenças anteriormente mencionadas.

A invenção também inclui o uso dos compostos ativos de acordo com a invenção para a produção de medicamentos que são empregados para o tratamento e/ou profilaxia das doenças anteriormente mencionadas.

15

A invenção além disso inclui o uso dos compostos ativos de acordo com a invenção para o tratamento e/ou profilaxia das doenças anteriormente mencionadas.

Um outro objetivo da invenção são medicamentos que compreendem um ou mais compostos ativos de acordo com a invenção.

20

Como medicamentos, os compostos ativos de acordo com a invenção são empregados como tais, ou preferivelmente em combinação com excipientes farmacêuticos adequados na forma de comprimidos, comprimidos revestidos (por exemplo comprimidos revestidos por película), comprimidos de sistema particulado de múltiplas unidades, cápsulas, supositórios, grânulos, pós (por exemplo compostos liofilizados), péletes, emplastros (por exemplo como TTS [sistema terapêutico transdérmico]), emulsões, suspensões ou soluções. O conteúdo do composto ativo está vantajosamente entre 0,1 e 95% em peso (percentual em peso na forma de dosagem final), preferivelmente entre 1 e 60 % em peso. Por meio da seleção apropriada dos excipientes, é possível obter uma forma de administração farmacêutica adaptada ao composto ativo e/ou ao início desejado e/ou duração de ação (por

25

30

exemplo uma forma de liberação sustentada ou uma forma de liberação retardada).

Os compostos ativos de acordo com a invenção podem ser administrados oralmente, parenteralmente (por exemplo intravenosamente),
5 retalmente ou percutaneamente. Administração oral ou intravenosa é preferida.

Os excipientes ou combinações de excipientes que são adequados para as formulações farmacêuticas desejadas são conhecidos pela pessoa versada na técnica com base em seu conhecimento de especialista e
10 são compostos de um ou mais ingredientes acessórios. Além dos solventes, antioxidantes, estabilizantes, tensoativos, agentes de complexação (por exemplo ciclodextrinas), os seguintes excipientes podem ser mencionados como exemplos: Para administração oral, agentes de gelificação, antiespumantes, plastificantes, agentes adsorventes, agentes umectantes, colorantes,
15 aromatizantes, umidificantes e/ou excipientes de tabletagem (por exemplo portadores, cargas, aglutinantes, agentes desintegrantes, lubrificantes, agentes de revestimento); para administração intravenosa, dispersantes, emulsificantes, preservativos, solubilizantes, substâncias tampão e/ou substâncias de ajuste isotônicas. Para administração percutânea, a pessoa versada na técnica pode escolher como excipientes, por exemplo: solventes,
20 agentes de gelificação, polímeros, promotores de permeação, adesivos, substâncias matriz e/ou agentes umectantes.

Em geral, provou-se vantajoso em medicina humana administrar os composto(s) ativos no caso de administração oral em uma dose diária
25 (fornecida continuamente ou de uma vez) de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20, preferivelmente 0,02 a 5, em particular 0,02 a 1,5, mg/kg de peso corporal, se apropriado na forma de diversas, preferivelmente 1 a 2, doses individuais para obter o resultado desejado. No caso de um tratamento parenteral, similar ou (em particular no caso da administração intravenosa dos compostos ativos), geralmente, doses inferiores podem ser usadas. Além disso, a frequência de administração pode ser adaptada a dosagem intermitente, semanalmente, mensalmente, ainda mais infrequente (por exem-
30

plo implante). O estabelecimento da dose ideal e modo de administração dos compostos ativos necessário em cada caso pode facilmente ser realizado por qualquer pessoa versada na técnica com base em seu conhecimento de especialista.

- 5 Os medicamentos podem convenientemente ser apresentados em forma de dosagem única e podem ser preparados por qualquer dos métodos bem conhecidos na técnica de ciência farmacêutica. Todos os métodos incluem a etapa de trazer os compostos ativos de acordo com a invenção em associação com os excipientes ou uma combinação de excipientes.
- 10 Em geral as formulações são preparadas trazendo-se uniformemente e intimamente em associação os compostos ativos de acordo com a invenção com excipientes líquidos ou excipientes sólidos finamente divididos ou ambos e em seguida, se necessário, formulando-se o produto no medicamento desejado.

- 15 Os compostos ativos de acordo com a invenção ou suas preparações farmacêuticas podem também ser usados em combinação com um ou mais constituintes farmacologicamente ativos de outros grupos de fármacos [parceiro(s) de combinação]. "Combinação" é entendida ser o suprimento de ambos os composto(s) ativos de acordo com a invenção e os parceiro(s) de
- 20 combinação para uso separado, seqüencial, simultâneo ou cronologicamente alternado. Uma combinação é usualmente designada com o objetivo de aumentar a ação principal em um sentido aditivo ou super-aditivo e/ou de eliminar ou diminuir os efeitos colaterais dos parceiro(s) de combinação, ou com o objetivo de obter um início mais rápido de ação e um alívio de sintoma
- 25 rápido. Por escolha da formulação farmacêutica apropriada dos fármacos contidos na combinação, o perfil de liberação do fármaco dos componentes pode ser exatamente adaptado ao efeito desejado, por exemplo a liberação de um composto e seu início de ação é cronologicamente prévio à liberação do outro composto.

- 30 Uma combinação pode ser, por exemplo, uma composição contendo todos os compostos ativos (por exemplo, uma combinação fixa) ou um *kit-de-partes* compreendendo preparações separadas de todos os compos-

tos ativos.

Uma "combinação fixa" é definida como uma combinação em que um primeiro ingrediente ativo e um segundo ingrediente ativo estão presentes juntos em uma dosagem única ou em uma entidade única. Um exemplo de uma "combinação fixa" é uma composição farmacêutica em que o referido primeiro ingrediente ativo e o referido segundo ingrediente ativo estão presentes em mistura de administração simultânea, tal como em uma formulação. Outro exemplo de uma "combinação fixa" é uma composição farmacêutica em que o referido primeiro ingrediente ativo e o referido segundo ingrediente ativo estão presentes em uma unidade sem ser em mistura.

Um "*kit-de-partes*" é definido como uma combinação em que o referido primeiro ingrediente ativo e o referido segundo ingrediente ativo estão presentes em mais do que uma unidade. Um exemplo de um "*kit-de-partes*" é uma combinação em que o referido primeiro ingrediente ativo e o referido segundo ingrediente ativo estão presentes separadamente. Os componentes do *kit-de-partes* podem ser administrados separadamente, seqüencialmente, simultaneamente ou cronologicamente alternados.

"Outros grupos de fármacos" são entendidos incluir, por exemplo: tranquilizantes (por exemplo, do grupo dos benzodiazepínicos, tipo diazepam), espasmolíticos (por exemplo, brometo de butilescopolamínio [Buscopan®]), anticolinérgicos (por exemplo, sulfato de atropina, pirenzepina, tolterodina), agentes de normalização ou redução da percepção de dor (por exemplo, paracetamol, tetracaína ou procaína ou especialmente oxetacaína), e, se apropriado, também enzimas, vitaminas, elementos de traço ou aminoácidos.

A ser enfatizada neste contexto é em particular a combinação dos compostos ativos de acordo com a invenção com produtos farmacêuticos que tamponam ou neutralizam o ácido gástrico (tais como, por exemplo, magaldrat, hidróxido de alumínio, carbonato de magnésio, hidróxido de magnésio ou outros anti-ácidos), ou especialmente com produtos farmacêuticos que inibem ou reduzem a secreção de ácido, tais como, por exemplo: (I) bloqueadores de histamina-H₂ [por exemplo cimetidina, ranitidina], ou

(II) inibidores da bomba de próton [por exemplo omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, tenatoprazol, ilaprazol, leminoprazol, todos incluindo seus sais e enantiômeros] ou

5 (III) outros bloqueadores de ácido competitivos de potássio [por exemplo soraprazan e seus estereoisômeros, linaprazan, revaprazan, todos incluindo seus sais]), ou

(IV) anti-colinérgicos periféricos assim chamados (por exemplo pirenzepina), com antagonistas de gastrina tais como antagonistas de CCK2 (antagonistas de receptor de colestocistocinina 2).

10 Uma combinação importante a ser mencionada é a combinação com substâncias antibactericamente ativas, e especialmente substâncias com um efeito bactericida, ou combinações destas. Estes parceiro(s) de combinação são especialmente úteis para o controle de infecção por *Helicobacter*
 15 *pilori* cuja erradicação desempenha um papel chave no tratamento de doenças gastrointestinais. Como parceiro(s) de combinação antibactericamente ativos adequados podem ser mencionados, por exemplo:

(A) cefalosporinas, tais como, por exemplo, cefuroximaxetil

(B) penicilinas, tais como, por exemplo, amoxicilina, ampicilina

20 (C) tetraciclina, tais como, por exemplo, tetracilina propriamente dita, doxiciclina

(D) inibidores de β -lactamase, tais como, por exemplo, ácido clavulânico

(E) antibióticos macrolídeos, tais como, por exemplo, eritromicina, claritromicina, azitromicina

(F) rifamicinas, tais como, por exemplo, rifamicina propriamente dita

25 (G) antibióticos glicosídeos, tais como, por exemplo, gentamicina, estreptomina

(H) inibidores de girase, tais como, por exemplo, ciprofloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino

(I) oxazolidinas, tais como, por exemplo, linezolid

30 (J) nitrofuranos ou nitroimidazóis, tais como, por exemplo, metronidazol, tinidazol, nitrofurantoína

(K) sais de bismuto, tais como, por exemplo, subcitrat de bismuto

(L) outras substâncias antibactericamente ativas

e combinações de substâncias selecionadas de (A) a (L), por exemplo, claritromicina + metronidazol. Preferido é o uso de dois parceiros de combinação. Preferido é o uso de dois parceiros de combinação selecionados de amoxicilina, claritromicina e metronidazol. Um exemplo preferido é o uso de amoxicilina e claritromicina.

Em vista de sua excelente atividade com respeito a proteção ou cura gástrica e intestinal, os compostos ativos de acordo com a invenção são especialmente adaptados para uma combinação livre ou fixa com fármacos, que são conhecidos causar "dispepsia induzida por fármaco" ou são conhecidos ter um certa potência ulcerogênica, tal como, por exemplo, ácido acetilsalicílico, certos antiinflamatórios e antireumáticos, tais como NSAIDs (fármacos antiinflamatórios não esteroidais, por exemplo etofenamato, diclofenaco, indometacina, ibuprofeno, piroxicam, naproxeno, meloxicam), esteróides orais, bisfosfonatos (por exemplo alendronato), ou ainda NSAIDs de liberação de NO, inibidores de COX-2 (por exemplo celecoxib, lumiracoxib).

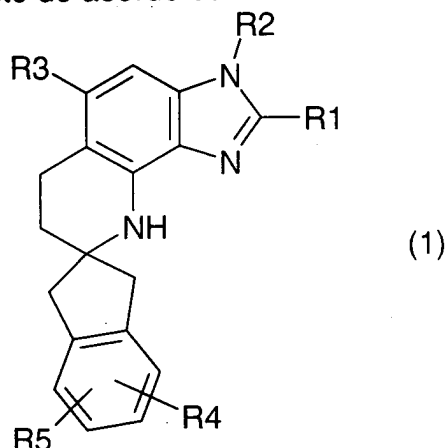
Além disso, os compostos ativos de acordo com a invenção são adaptados para uma combinação livre ou fixa com fármacos de regulação ou modificação da motilidade (por exemplo gastroprocinéticos tipo mosaprida, tegaserod, itoprida, metoclopramida), e especialmente com produtos farmacêuticos que reduzem ou normalizam a incidência de relaxamento de esfínter esofageano inferior transitório (TLESR), tais como, por exemplo, agonistas de GABA-B (por exemplo baclofen, ácido (2R)-3-amino-2-fluoropropilfosfínico) ou agonistas de GABA-B alostéricos (por exemplo 3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidróxi- β,β -dimetilbenzenopropanol), inibidores de recaptção de GABA-B (por exemplo tiagabina), antagonistas tipo 5 de receptor glutamato metabotrópico (mGluR5) (por exemplo hidrocloreto de 2-metil-6-(feniletinil)piridina), agonistas de CB2 (receptor canabinóide) (por exemplo mesilato de [(3R)-2,3-diidro-5-metil-3-(4-morfolinil-metil)pirrolo[1,2,3,de]-1,4-benzoxazin-6-il]-1-naftalenil-metanona). Produtos farmacêuticos usados para o tratamento de IBS ou IBD são também parceiro(s) de combinação adequados, tais como, por exemplo: agonistas de receptor 5-HT4 tipo mosapri-

da, tegaserod; antagonistas de receptor 5-HT₃ tipo alosetron, cilansetron; antagonistas de NK₂ tipo saredutant, nepadutant; agonistas de κ -opioide tipo fedotozina.

- Parceiro(s) de combinação adequados também compreendem
- 5 terapêutica de vias aéreas, por exemplo, para o tratamento de asma relacionada a ácido e bronquite. Em alguns casos, o uso de um auxiliar hipnótico (tal como, por exemplo, Zolpidem [Bikalm®]) como parceiro(s) de combinação pode ser racional, por exemplo, para o tratamento de distúrbios do sono induzidos por GERD.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de acordo com a fórmula 1



em que

- R1 é hidrogênio, 1-4C-alquila, 3-7C-cicloalquila, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcoxicarbonila, 2-4C-alquenila, 2-4C-alquinila, fluoro-1-4C-alquila ou hidróxi-1-4C-alquila,
- R2 é hidrogênio, 1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi, 3-7C-cicloalquila, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, 2-4C-alquenila, 2-4C-alquinila ou fluoro-1-4C-alquila,
- 10 R3 é hidrogênio, halogênio, fluoro-1-4C-alquila, 1-4C-alquila, 2-4C-alquenila, 2-4C-alquinila, carboxila, 1-4C-alcoxicarbonila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, fluoro-1-4C-alcóxi-1-4C-alquila ou o grupo -CO-NR₃₁R₃₂,

onde

- 15 R31 é hidrogênio, hidroxila, 1-7C-alquila, 3-7C-cicloalquila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, 1-4C-alquilcarbonil-1-4C-alquila, 1-4C-alquilcarbonila ou 1-4C-alcoxicarbonila e

R32 é hidrogênio, 1-7C-alquila, hidróxi-1-4C-alquila, ou 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila,

- 20 ou onde

R31 e R32 juntos, incluindo o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, são um grupo pirrolidino, hidroxipirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, hidroxiazetidino, fluorazetidino, aziridino, N-1-4C-alquilpiperazino ou morfolino,

R4 e R5 são substituintes idênticos ou diferentes selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, 1-4C-alquila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila, hidróxi-1-4C-alcóxi, 1-4C-alcóxi-1-4C-alcóxi, 2-4C-alquenilóxi, 1-4C-alquilcarbonila, carboxila, 1-4C-alcoxicarbonila, carbóxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcoxicarbonil-1-4C-alquila, halogênio, hidroxila, trifluorometila, halo-1-4C-alcóxi, nitro, amino, mono- ou di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino, 1-4C-alcóxi-1-4C-alcoxicarbonilamino ou sulfonila, e seus sais.

10 2. Composto de acordo com a fórmula 1 como reivindicado na reivindicação 1,

R1 é hidrogênio, 1-4C-alquila ou hidróxi-1-4C-alquila,

R2 é hidrogênio, 1-4C-alquila, hidróxi-1-4C-alquila ou 2-4C-alquenila,

15 R3 é carboxila, 1-4C-alcoxicarbonila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila ou o grupo -CO-NR₃₁R₃₂,

onde

R31 é hidrogênio, hidroxila, 1-7C-alquila, 3-7C-cicloalquila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila ou 1-4C-alquilcarbonil-1-4C-alquila e

20 R32 é hidrogênio, 1-7C-alquila, hidróxi-1-4C-alquila ou 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila,

ou onde

25 R31 e R32 juntos, incluindo o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, são um grupo pirrolidino, hidroxipirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, hidroxiazetidino, fluorazetidino, aziridino, N-1-4C-alquilpiperazino ou morfolino,

R4 e R5 são substituintes idênticos ou diferentes selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, 1-4C-alquila ou halogênio, e seus sais.

30 3. Composto de acordo com a fórmula 1 como reivindicado na reivindicação 1,

em que

R1 é 1-4C-alquila,

R2 é hidrogênio, 1-4C-alquila ou 2-4C-alquenila,

R3 é carboxila, 1-4C-alcoxicarbonila, hidróxi-1-4C-alquila ou o grupo -CO-NR₃₁R₃₂,

onde

5 R₃₁ é hidrogênio, 1-7C-alquila, 3-7C-cicloalquila, hidróxi-1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila ou 1-4C-alquilcarbonil-1-4C-alquila e

R₃₂ é hidrogênio ou 1-7C-alquila,

ou onde

10 R₃₁ e R₃₂ juntos, incluindo o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, são um grupo pirrolidino, azetidino, hidroxiazetidino, fluorazetidino ou morfolino,

R₄ e R₅ são cada hidrogênio,
e seus sais.

4. Composto de acordo com a fórmula 1 como reivindicado na
15 reivindicação 1,

em que

R₁ é 1-4C-alquila,

R₂ é 1-4C-alquila,

R₃ é o grupo -CO-NR₃₁R₃₂,

20 onde

R₃₁ é hidrogênio, 1-7C-alquila, 3-7C-cicloalquila, 1-4C-alcóxi-1-4C-alquila ou 1-4C-alquilcarbonil-1-4C-alquila e

R₃₂ é hidrogênio ou 1-7C-alquila,

ou onde

25 R₃₁ e R₃₂ juntos, incluindo o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, são um grupo pirrolidino, azetidino, fluorazetidino ou morfolino,

R₄ e R₅ são cada hidrogênio,
e seus sais.

5. Composto de acordo com a fórmula 1 como reivindicado na
30 reivindicação 1,

em que

R₁ é 1-4C-alquila,

R2 é 1-4C-alquila,

R3 é carboxila, 1-4C-alcoxicarbonila ou o grupo -CO-NR₃₁R₃₂,

onde

R₃₁ é hidrogênio, hidróxi-1-4C-alquila ou 1-7C-alquila,

5 R₃₂ é hidrogênio ou 1-7C-alquila e

R4 e R5 são cada hidrogênio,

e seus sais.

6. Composto de acordo com a fórmula 1 como reivindicado na reivindicação 1,

10 em que

R1 é metila,

R2 é metila,

R3 é o grupo -CO-NR₃₁R₃₂,

onde

15 R₃₁ é hidrogênio, metila, ciclopropila, 2-metoxietila, 3-metoxipropila ou 2-oxo-propila e

R₃₂ é hidrogênio ou metila,

ou onde

20 R₃₁ e R₃₂ juntos, incluindo o átomo de nitrogênio ao qual ambos estão ligados, são um grupo pirrolidino, azetidino, 3-fluorazetidino ou morfolino,

R4 e R5 são cada hidrogênio,

e seus sais.

25 7. Composto de acordo com a fórmula 1 como reivindicado na reivindicação 1, em que os substituintes R1, R2, R3, R4 e R5 têm os significados fornecidos na seguinte tabela, na qual Me é CH₃ e Et é C₂H₅

R1	R2	R3	R4	R5
Me	Me	CH ₂ OH	H	H
Me	Me	CH ₂ OCH ₃	H	H
Me	Me	C(O)NHMe	H	H
Me	Me	C(O)N-pirrolidina	H	H
Me	Me	C(O)NH(CH ₂) ₂ OH	H	H
Me	Me	C(O)NH(CH ₂) ₂ OMe	H	H

R1	R2	R3	R4	R5
Me	Me	C(O)NH ₂	H	H
Me	Me	C(O)N-morfolina	H	H
Me	Me	C(O)NMe ₂	H	H
Me	Me	C(O)N-aziridina	H	H
Me	Me	C(O)OEt	H	H
Me	Me	C(O)OH	H	H
Me	Me	C(O)N-azetidina	H	H
Me	Me	C(O)NH(CH ₂) ₂ Me	H	H
Me	Me	C(O)NHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	H	H
Me	Me	C(O)NH-ciclopropila	H	H
Me	Me	H	H	H
Me	Me	C(O)NHEt	H	H
Me	Me	C(O)NH(CH ₂) ₃ OH	H	H
Me	Me	C(O)NH(CH ₂) ₃ OMe	H	H
Me	Me	C(O)NHCH ₂ C(O)CH ₃	H	H
Me	Me	C(O)N-3-fluorazetidina	H	H
Me	Me	C(O)N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ OH	H	H
Me	Me	C(O)N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ OMe	H	H
Me	Me	C(O)N(CH ₃)-(CH ₂) ₃ OH	H	H
Me	Me	C(O)N(CH ₃)-(CH ₂) ₃ OMe	H	H
Me	H	CH ₂ OH	H	H
Me	H	CH ₂ OCH ₃	H	H
Me	H	C(O)NHMe	H	H
Me	H	C(O)N-pirrolidina	H	H
Me	H	C(O)NH(CH ₂) ₂ OH	H	H
Me	H	C(O)NH(CH ₂) ₂ OMe	H	H
Me	H	C(O)NH ₂	H	H
Me	H	C(O)N-morfolina	H	H
Me	H	C(O)NMe ₂	H	H
Me	H	C(O)N-aziridina	H	H

R1	R2	R3	R4	R5
Me	H	C(O)OEt	H	H
Me	H	C(O)OH	H	H
Me	H	C(O)N-azetidina	H	H
Me	H	C(O)NH(CH ₂) ₂ Me	H	H
Me	H	C(O)NHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	H	H
Me	H	C(O)NH-ciclopropila	H	H
Me	H	H	H	H
Me	H	C(O)NH ₂ Et	H	H
Me	H	C(O)NH(CH ₂) ₃ OH	H	H
Me	H	C(O)NH(CH ₂) ₃ Ome	H	H
Me	H	C(O)NHCH ₂ C(O)CH ₃	H	H
Me	H	C(O)N-3-fluorazetidina	H	H
Me	H	C(O)N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ OH	H	H
Me	H	C(O)N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ Ome	H	H
Me	H	C(O)N(CH ₃)-(CH ₂) ₃ OH	H	H
Me	H	C(O)N(CH ₃)-(CH ₂) ₃ Ome	H	H

e seus sais.

8. Composto de acordo com a fórmula 1 como reivindicado na reivindicação 1, que é selecionado do grupo consistindo em
- 2,3-Dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-
- 5 5-carboxilato de etila,
- 3-Alil-2-metil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxilato de metila,
- 3-Alil-2-metil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxilato de etila,
- 10 N,2,3-Trimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
- Ácido 2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxílico,
- (2,3-Dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-inden]-5-
- 15 il)metanol,

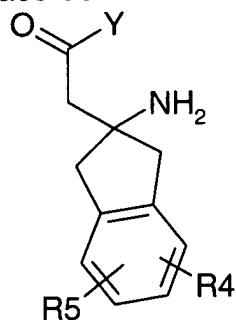
- 3-Alil-N,2-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
- 3-Alil-N,N,2-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
- 5 N,2-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
- N,N,2-Trimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
- N,N,2,3-tetrametil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
- 10 N-(2-hidroxietil)-N,2,3-trimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
- 1-[(2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-inden]-5-il)carbonil]azetidin-3-ol,
- 15 2,3-dimetil-N-(2-oxopropil)-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
- 5-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno],
- N-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
- 20 N-(2-hidroxietil)-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
- 2,3-Dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
- 25 N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-N,2,3-trimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
- N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
- N-(2-metoxietil)-N,2,3-trimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
- 30 2,3-dimetil-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno],

- 5-(azetidin-1-ilcarbonil)-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno],
 N-ciclopropil-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
 5 2,3-dimetil-5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno],
 N-(3-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
 N-(3-metoxipropil)-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
 10 Metanossulfonato de N,2,3-trimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
 Hidrocloreto de N,2,3-trimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
 15 Malonato de N,2,3-trimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
 N-(2-etoxietil)-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida e
 N-etil-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
 20 e seus sais.

9. Composto de acordo com a fórmula 1 como reivindicado na reivindicação 1, que é selecionado do grupo consistindo em
 N,2,3-Trimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
 25 N,N,2,3-tetrametil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
 2,3-Dimetil-N-(2-oxopropil)-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
 30 5-[(3-Fluoroazetidin-1-il)carbonil]-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno],
 N-(2-metoxietil)-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-

- h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
 2,3-Dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-8,2'-indeno]-
 5-carboxamida,
 N-(2-metoxietil)-N,2,3-trimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-
 5 h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
 2,3-Dimetil-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-
 h]quinolina-8,2'-indeno],
 5-(Azetidin-1-ilcarbonil)-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-
 h]quinolina-8,2'-indeno],
 10 N-ciclopropil-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-h]quinolina-
 8,2'-indeno]-5-carboxamida,
 2,3-Dimetil-5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-
 h]quinolina-8,2'-indeno] e
 N-(3-metoxipropil)-2,3-dimetil-1',3,3',6,7,9-hexaidroespiro[imidazo[4,5-
 15 h]quinolina-8,2'-indeno]-5-carboxamida,
 e seus sais.

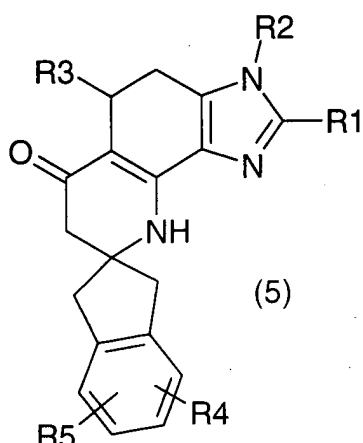
10. Composto de acordo com a fórmula 4,



em que R4 e R5 são definidos como na reivindicação 1 para compostos da
 fórmula 1 e Y é um grupo de partida adequado.

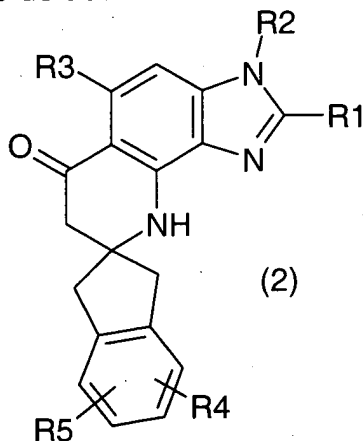
20

11. Composto de acordo com a fórmula 5,



em que R1, R2, R3, R4 e R5 são definidos como na reivindicação 1 para compostos da fórmula 1.

12. Composto de acordo com a fórmula 2,

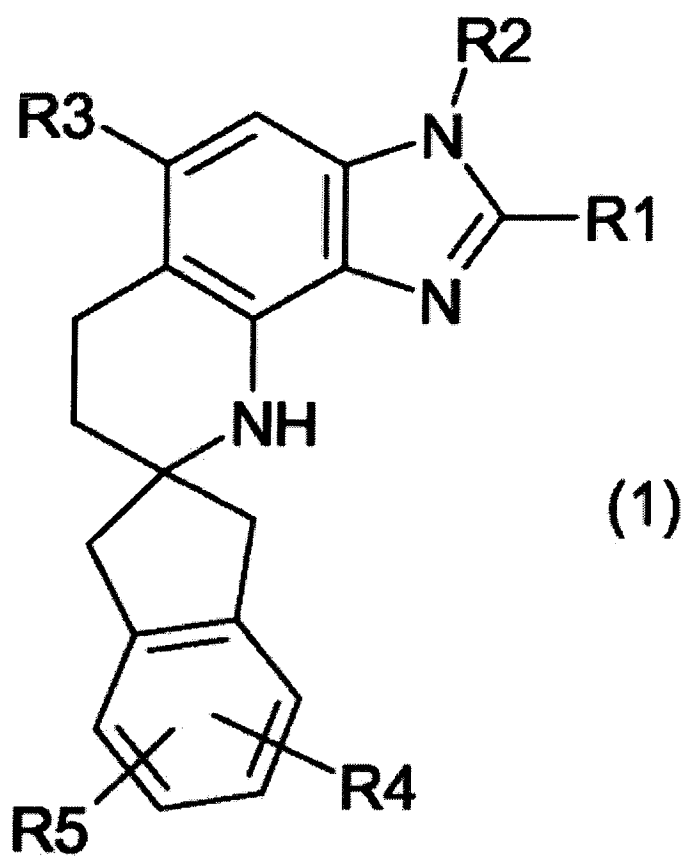


em que R1, R2, R3, R4 e R5 são definidos como na reivindicação 1 para compostos da fórmula 1.

13. Emprego de um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9 para a produção de medicamentos que são empregados para o tratamento e/ou profilaxia de distúrbios gastrointestinais.

14. Medicamento compreendendo um ou mais compostos de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9 e/ou um sal farmacologicamente aceitável destes juntamente com excipientes e/ou auxiliares farmacêuticos habituais.

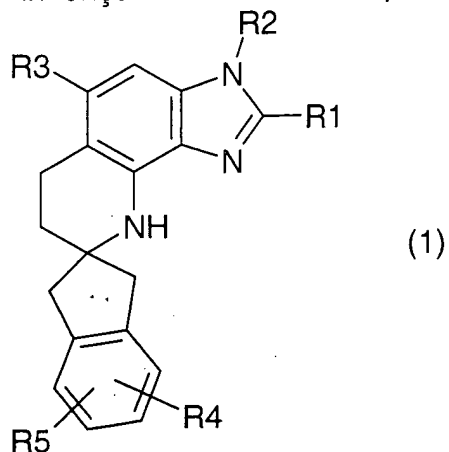
15. Emprego de um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9 e seus sais farmacologicamente aceitáveis para a prevenção e/ou tratamento de distúrbios gastrointestinais.



RESUMO

Patente de Invenção: "ESPIRO-BENZIMIDAZÓIS FARMACEUTICAMENTE ATIVOS".

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula 1,



- 5 em que os substituintes e símbolos são como definidos na descrição. Os compostos inibem a secreção de ácido gástrico.