



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

(11) PI 0810399-2 B1



(22) Data do Depósito: 25/04/2008

(45) Data de Concessão: 17/12/2019

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O CONTÉM E USO DO MESMO

(51) Int.Cl.: C07D 213/36; C07D 215/12; C07D 217/14; C07D 233/64; C07D 235/14; (...).

(30) Prioridade Unionista: 27/04/2007 IB PCT/IB2007/051581.

(73) Titular(es): IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD.

(72) Inventor(es): KURT HILPERT; FRANCIS HUBLER; DORTE RENNEBERG.

(86) Pedido PCT: PCT IB2008051599 de 25/04/2008

(87) Publicação PCT: WO 2008/132679 de 06/11/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 20/10/2009

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O CONTÉM E USO DO MESMO A invenção refere-se a compostos da fórmula (I) em que R1, R2, R2a, R3, R4, A, B, X, W e n são tais como definidos na descrição, e aos sais farmacêuticamente aceitáveis destes compostos. Estes compostos são de utilidade como bloqueadores de canais de cálcio.

COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O CONTÉM E USO**DO MESMO**

Refere-se a presente invenção a novos compostos ligados em ponte por anel de seis elementos e ao seu uso como potentes bloqueadores de canais de cálcio no tratamento ou prevenção de angina crônica estável, hipertensão, isquemia (renal e cardíaca), arritmias cardíacas incluindo fibrilação atrial, hipertrofia cardíaca, ou falha cardíaca congestiva, às composições farmacêuticas que contêm estes derivados e aos processos para a sua preparação. Os derivados de compostos ligados em ponte por anel de seis elementos de acordo com a presente invenção também podem ser usados, isoladamente ou em composições farmacêuticas, para o tratamento de enfermidades renais, diabetes e suas complicações, hiperaldosteronismo, epilepsia, dor neuropática, ou câncer em seres humanos e outros mamíferos.

Muitos distúrbios cardiovasculares têm sido associados com uma "sobrecarga de cálcio" resultante de um influxo de cálcio elevado anormal através da membrana de plasma das células cardíacas e do músculo liso vascular. Existem 3 caminhos principais através dos quais o cálcio extracelular pode entrar nestas células: 1) canais de cálcio ativados por receptor, 2) canais de cálcio pulsados por ligante e 3) canais de cálcio operados por voltagem (VOCs).

Os VOCs costumam ser classificados em 6 categorias principais: L (Duradouros), T (Transitórios), N

(Neuronais), P (células de Purkinje), Q (após P) e R (Remanescentes ou Resistentes).

Os canais de cálcio do tipo "L" (tipo-L) são responsáveis pelo movimento para dentro do cálcio que
5 inicia contração nas células cardíacas e do músculo liso sugerindo uma aplicação suposta para os bloqueadores destes canais no campo cardiovascular. Sob este aspecto, os bloqueadores de canais de cálcio do tipo-L foram
10 usados em clínica desde o início dos anos 60 e são atualmente recomendados como um tratamento de primeira linha para hipertensão sistólica-diastólica e angina de peito.

Os canais de cálcio do tipo-L encontram-se em vários tecidos, tais como vasculatura coronal e perifé-
15 rica, nó sinoatrial e fibras de Purkinje, cérebro, glândulas adrenais e no rim. Esta ampla distribuição sugere um bloqueador de canais do tipo-T dotado de uma proteção cardiovascular suposta, para ter um efeito em distúrbios do sono, distúrbios de humor, depressão, enxaqueca, hiperaldosteronemia, trabalho *preterm*, incon-
20 tinência urinária, envelhecimento cerebral ou distúrbios neurodegenerativos, tais como doença de Alzheimer.

O Mibefradil (Posicor®), o primeiro bloqueador de canais de cálcio do tipo-L e tipo-T, demonstrou um
25 efeito superior sobre os bloqueadores de canais de cálcio, que visa predominantemente o canal L. O Mibefradil foi usado para o tratamento de hipertensão e angina sem mostrar efeitos colaterais negativos muitas vezes

observados pelos bloqueadores de canal L, tais como inotropia, taquicardia reflexa, liberação de hormônios vaso constritora ou edema periférico. Adicionalmente, o mibefradil mostrou um efeito potencialmente cardioprotetor (Villame, Cardiovascular Drugs e Therapy 15, 41-28, 2001; Ramires, J Mol Cell Cardiol **1998**, 30, 475-83), um efeito protetor renal (Honda, Hypertension 19, 2031-37, 2001), mostrou um efeito positivo no tratamento de insuficiência cardíaca (Clozel, Proceedings Association American Physicians **1999**, 111, 429-37).

Apesar da enorme demanda por um composto com este perfil, o mibefradil foi retirado do mercado em 1998 (um ano depois do seu lançamento), devido a interações da droga CYP 3A4 inaceitáveis. Além disso, foram igualmente reportadas anormalidades de ECG (isto é, prolongamentos de QT) e interação com o influxo de digoxina mediado por MDR-1 (du Souich, Clin Pharmacol Ther 67, 249-57, 2000; Wandel, Drug Metab Dispos **2000**, 28, 895-8).

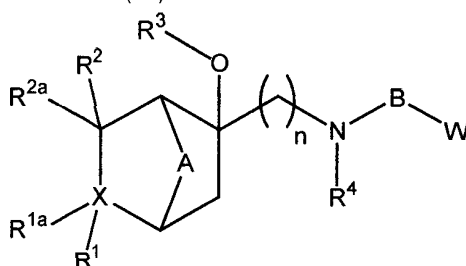
Existe claramente uma demanda quanto a novos compostos, que funcionem como bloqueadores de canais de cálcio do tipo-T/L, mas sejam dotados de um perfil de segurança aperfeiçoado com relação ao mibefradil.

Os compostos da presente invenção são potentes bloqueadores de canais T/L e, conseqüentemente, de utilidade em enfermidades onde se encontram envolvidos os canais tanto T quanto L.

Doravante encontram-se expostas várias concre-

tizações da invenção:

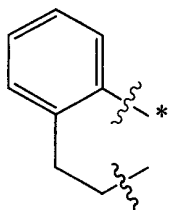
1) Uma primeira concretização da invenção refere-se a compostos ligados em ponte por anel de seis elementos da fórmula (I)



(I)

em que

- **X** representa um átomo de carbono, e **R^{1a}** e **R^{2a}** em conjunto formam uma ligação; ou
- 10 ▪ **X** representa um átomo de carbono, **R^{1a}** e **R^{2a}** em conjunto formam uma ligação, e **R¹** e **R²** em conjunto formam o fragmento



em que o asterisco indica o ponto de vinculação de **R²**; ou

- 15 ▪ **X** representa um átomo de carbono, **R^{1a}** representa hidrogênio ou alcoxila(C₁₋₄), e **R^{2a}** representa hidrogênio; ou
- **X** representa um átomo de carbono, **R¹** e **R^{1a}** em conjunto formam um grupo 3H-benzofuran-2,2-diil, e **R²** e **R^{2a}** representam os dois hidrogênio; ou
- 20 ▪ **X** representa um átomo de nitrogênio, **R^{1a}** está ausente, e **R²** e **R^{2a}** os dois representam hidrogênio ou **R²** e

- R^{2a} em conjunto formam um grupo carbonila; e R^1 e R^2 , se não forem indicados de outro modo, independentemente representam hidrogênio; alquila(C_{1-5}); arila, que é não-substituído, ou independentemente mono-, di-,
 5 ou tri-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C_{1-4}), alcoxila(C_{1-4}), halogênio, trifluorometila, trifluorometoxila, ciano, e cicloalquila(C_{3-6}); ou heteroarila, que é não-substituído, ou independentemente mono-, di-, ou tri-substituído, em que
 10 os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C_{1-4}), alcoxila(C_{1-4}), halogênio, ciano, trifluorometila, e trifluorometoxila; com a condição de que no caso de R^2 representar arila ou heteroarila, R^1 possa não representar arila ou heteroarila, em que o arila e heteroarila independentemente são não-substituídos ou substituídos como definido anteriormente;
- R^3 representa hidrogênio, ou $-CO-R^{31}$;
- 20 R^{31} representa alquila(C_{1-5}), fluoroalquila(C_{1-3}), cicloalquila(C_{3-6}), cicloalquila(C_{3-6}) - alquila(C_{1-3}), alcoxila(C_{1-5}), alcoxila(C_{1-2}) - alquila(C_{1-3}), ou $R^{32}R^{33}N-$;
- R^{32} representa alquila(C_{1-5});
- R^{33} representa hidrogênio, ou alquila(C_{1-5});
- 25 n representa o inteiro 1, 2, 3, ou 4;
- B representa um grupo $-(CH_2)_m-$, em que m representa o inteiro 1, 2, 3, 4, ou 5; ou B em conjunto com R^4 e o átomo de nitrogênio ao qual B e R^4 estão vinculados

formam um anel saturado de 4- a 6-elementos;

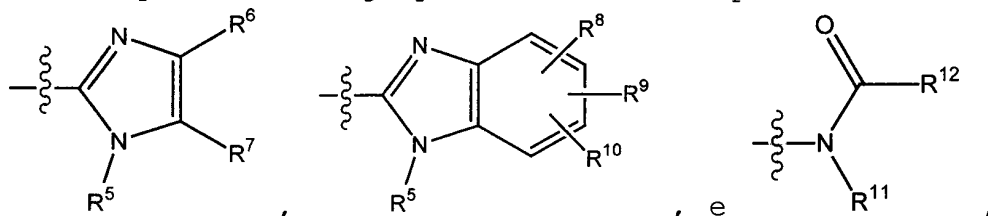
A representa uma cadeia de alcan-diil(C₁₋₃) linear, em que a dita cadeia de alcan-diil(C₁₋₃) linear é opcionalmente substituída com um ou mais metila;

5 **R**⁴ representa hidrogênio; alquila(C₁₋₅); alcoxila(C₁₋₂) - alquila(C₁₋₃); fluoroalquila(C₁₋₃); (C₃₋₆)cicloalquila; cicloalquila(C₃₋₆) -alquila(C₁₋₃); ou **R**⁴ em conjunto com **B** e o átomo de nitrogênio ao qual **R**⁴ e **B** estão vinculados formam um anel saturado de 4- a 6-elementos;

10 **W** representa arila, que é não-substituído, mono-, di-, ou tri-substituído (especialmente não-substituído ou di-substituído), em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C₁₋₄), alcoxila(C₁₋₄), halogênio, trifluorometila, trifluorometoxila, ciano, e cicloalquila(C₃₋₆) (especialmente a partir de alcoxila(C₁₋₄));

ou **W** representa heteroarila, que é não-substituído, mono-, di-, ou tri-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C₁₋₄), alcoxila(C₁₋₄), halogênio, ciano, trifluorometila, e trifluorometoxila;

ou **W** representa um grupo selecionado a partir de:



em que

25 **R**⁵ representa hidrogênio, ou alquila(C₁₋₅);

R^6 e R^7 representam independentemente hidrogênio; alquila(C_{1-5}); ou fenila, que é independentemente não-substituído, mono-, ou di-substituído, em que cada um substituinte é selecionado independentemente a partir
 5 do grupo que consiste de alquila(C_{1-4}), alcoxila(C_{1-4}), halogênio e trifluorometila;

R^8 , R^9 e R^{10} representam independentemente hidrogênio, halogênio, alquila(C_{1-5}), hidroxila, alcoxila(C_{1-5}), -O-CO-(C_{1-5})alquila, fluoroalquila(C_{1-3}), fluoroalcoxila(C_{1-3}),
 10 $-COOH$, $-CO-(C_{1-5})$ alcoxila, alcoxila(C_{1-2}) - alcoxila(C_{1-4}), ou $-NH-CO$ -alquila(C_{1-5});

R^{11} representa hidrogênio, ou alquila(C_{1-5});

R^{12} representa alquila(C_{1-5}), que é não-substituído, mono-, ou di-substituído, em que cada um substituinte é
 15 selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de hidroxila e alcoxila(C_{1-2});

ou R^{12} representa um anel de carbono de quatro- a oito-elementos saturado que contém opcionalmente dois átomos de anel de oxigênio, pelo que os dois átomos de anel de
 20 oxigênio não ficam adjacentes um ao outro.

2) Outra concretização da invenção consiste de compostos da fórmula (I) de acordo com a concretização 1), em que pelo menos uma, preferentemente todas as características seguintes se encontram presentes:

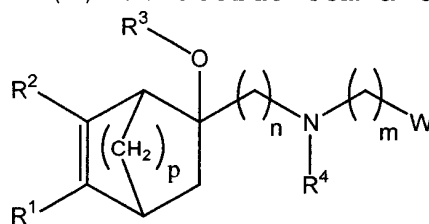
25 ▪ X representa um átomo de carbono, e R^1 , R^{1a} , R^2 e R^{2a} são tais como definidos para a fórmula (I) de acordo com a concretização 1); ou

X representa um átomo de nitrogênio, R^{1a} está ausen-

te, R^2 e R^{2a} representam os dois hidrogênio, e R^1 é tal como definido para a fórmula (I) de acordo com a concretização 1);

- R^{31} representa alquila(C_{1-5}), fluoroalquila(C_{1-3}), cicloalquila(C_{3-6}), alcoxila(C_{1-5}), alcoxila(C_{1-2}) - alquila(C_{1-3}) ou $R^{32}R^{33}N-$;
- B representa um grupo $-(CH_2)_m-$, em que m representa o inteiro 1, 2, 3, 4, ou 5;
- R^4 representa hidrogênio; ou alquila(C_{1-5}).

3) Outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I_P), os quais são também compostos da fórmula (I) de acordo com a concretização 1);



(I_P)

em que

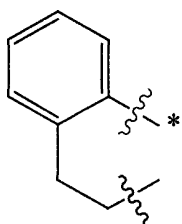
R^1 representa alquila(C_{1-5}); arila, que é não-substituído, mono-, di-, ou tri-substituído em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C_{1-4}), alcoxila(C_{1-4}), halogênio, trifluorometila, trifluorometoxila, ciano, e cicloalquila(C_{3-6}); ou heteroarila, que é não-substituído, mono-, di-, ou tri-substituído em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C_{1-4}), alcoxila(C_{1-4}), halogênio, ciano, trifluorometila, e trifluorometo-

xila;

R^2 representa hidrogênio; alquila(C_{1-5}); arila, que é não-substituído, mono-, ou di-substituído, em que cada um substituinte é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C_{1-4}), alcoxila(C_{1-4}), halogênio e trifluorometila;

Com a condição de que no caso de R^2 representar arila R^1 pode não representar arila ou heteroarila, em que arila e heteroarila são não-substituídos ou substituídos conforme definidos anteriormente;

ou R^1 e R^2 em conjunto formam o fragmento



em que o asterisco indica o ponto de vinculação de R^2 ;

R^3 representa hidrogênio, ou especialmente $-CO-R^{31}$;

R^{31} representa alquila(C_{1-5}), fluoroalquila(C_{1-3}), cicloalquila(C_{3-6}), alcoxila(C_{1-5}), ou $R^{32}R^{33}N-$;

R^{32} representa alquila(C_{1-5});

R^{33} representa hidrogênio, ou alquila(C_{1-5});

n representa o inteiro 2;

m representa o inteiro 1, 2, 3, 4, ou 5;

p representa o inteiro 2, ou 3;

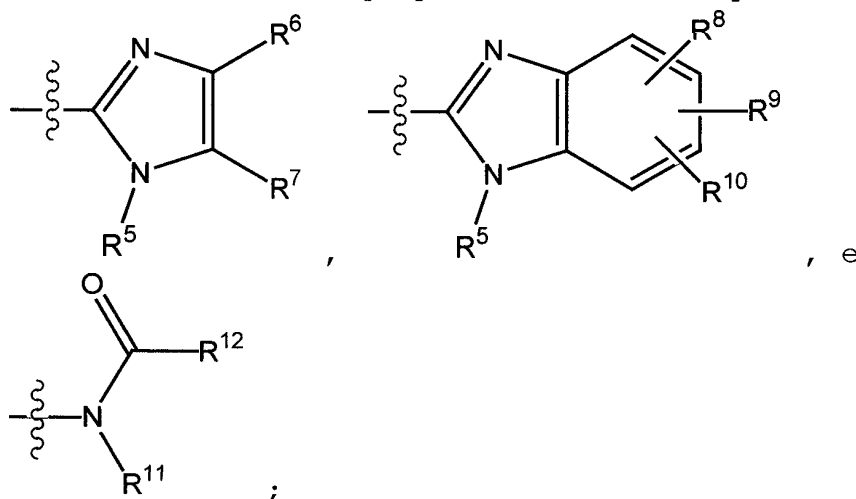
R^4 representa hidrogênio, ou alquila(C_{1-5});

W representa arila, que é não-substituído, mono-, di-, ou tri-substituído (especialmente não-substituído ou di-substituído), em que os substituintes são seleciona-

dos independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C₁₋₄), alcoxila(C₁₋₄), halogênio, trifluorometila, trifluorometoxila, ciano, e cicloalquila(C₃₋₆) (especialmente a partir de alcoxila(C₁₋₄));

5 ou **W** representa heteroarila, que é não-substituído, mono-, di-, ou tri-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C₁₋₄), alcoxila(C₁₋₄), halogênio, ciano, trifluorometila, e trifluorometoxila;

10 ou **W** representa um grupo selecionado a partir de:



em que

R⁵ representa hidrogênio, ou alquila(C₁₋₅);

15 **R**⁶ e **R**⁷ independentemente representam fenila, que é não-substituído, mono-, ou di-substituído, em que cada um substituinte é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C₁₋₄), alcoxila(C₁₋₄), halogênio e trifluorometila;

20 **R**⁸, **R**⁹ e **R**¹⁰ representam independentemente hidrogênio, halogênio, alquila(C₁₋₅), hidroxila, alcoxila(C₁₋₅), -O-CO-(C₁₋₅)alquila, fluoroalquila(C₁₋₃), -COOH, ou -CO-

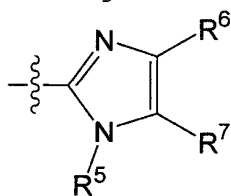
alcoxila(C₁₋₅);

R¹¹ representa hidrogênio, ou alquila(C₁₋₅);

R¹² representa alquila(C₁₋₅), que é não-substituído, mono-, ou di-substituído, em que cada um substituinte é
 5 selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de hidroxila e alcoxila(C₁₋₂);
 ou **R¹²** representa um anel de carbono de quatro- a oito-
 elementos saturado que contém opcionalmente dois átomos
 de anel de oxigênio, pelo que os dois átomos de anel de
 10 oxigênio não ficam adjacentes um ao outro.

Os parágrafos seguintes proporcionam definições das várias metades químicas para os compostos de acordo com a invenção e destinam-se a ser aplicados uniformemente por todo o relatório e reivindicações, a não ser
 15 que uma definição expressamente estabelecida de outro modo proporcione uma definição mais ampla ou mais limitada.

Neste pedido de patente, uma ligação interrompida por uma linha ondulada mostra o ponto de vinculação do radical traçado. Por exemplo, o radical traçado
 20 em seguida



é um grupo imidazol-2-il que é ainda substituído com **R⁵**, **R⁶**, e **R⁷**.

Além disso, se em um composto da fórmula (I) "**X**"
 25 representar um átomo de carbono, e **R^{1a}** e **R^{2a}** em conjunto formarem uma ligação", isto significa que o átomo de

carbono representado por **X** e o átomo de carbono ao qual **R²** está vinculado são encadeados por meio de uma ligação dupla.

O termo "alquila(C₁₋₅)" significa um grupo al-
 5 quila de cadeia normal ou cadeia ramificada com de 1 a 5 átomos de carbono. Preferidos são os grupos com 1 a 4 átomos de carbono. O termo "alquila(C_{x-y})" (sendo x e y um inteiro) refere-se a um grupo alquila de cadeia normal ou ramificada que contém x até y átomos de carbono.
 10 Exemplos de grupos alquila(C₁₋₅) são metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec.-butila, terc.-butila, isobutila, n-pentila, e isopentila. Preferidos são metila, etila, n-propila, e isopropila. De maior preferência é metila. Para o substituinte **R⁴**, **R⁵**, e **R¹¹**
 15 um exemplo preferido de um grupo alquila(C₁₋₅) é metila. Para o substituinte **R³¹** um exemplo preferido de um grupo alquila(C₁₋₅) é isopropila.

Exemplos preferidos de **R¹²** representando alquila(C₁₋₅) não-substituído são isopropila e terc.-butila.
 20 Nos exemplos preferidos de **R¹²** representando "alquila(C₁₋₅), que é mono-, ou di-substituído, em que cada um substituinte é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de hidroxila e alcoxila(C₁₋₂)" o(s) substituinte(s) é/são selecionado(s) a partir de
 25 alcoxila(C₁₋₂). Exemplos particulares de tais grupos são 1,3-dimetoxi-2-metil-propano-2-ila e 2-metoxi-propano-2-ila.

Exemplos preferidos de **R¹²** representando "um

anel de carbono de quatro- a oito-elementos saturado que contém opcionalmente dois átomos de anel de oxigênio, pelo que os dois átomos de anel de oxigênio não ficam adjacentes um ao outro" são 1,3-dioxolan-2-ila, e
 5 1,3-dioxan-2-ila.

O termo "cadeia de alcan-diil(C_{1-3}) linear, em que a dita cadeia de alcan-diil(C_{1-3}) linear é opcionalmente substituída com um ou mais metila" quando usado para o substituinte "**A**" significa um grupo alcan-diil
 10 de cadeia normal com de 1 a 3 átomos de carbono que is não-substituído, ou em que de 1 até o máximo de átomos de hidrogênio foram substituídos por metila. Exemplos de tais grupos são metileno, etano-1,1-diil, propano-2,2-diil, etano-1,2-diil, 1,2-dimetil-etano-1,2-diil,
 15 1,1-dimetil-etano-1,2-diil, 2,2-dimetil-etano-1,2-diil, 1,1,2,2-tetrametil-etano-1,2-diil, propano-1,3-diil, e 2,2-dimetil-propano-1,3-diil. Preferidos são metileno, propano-2,2-diil, etano-1,2-diil, e propano-1,3-diil. A maior preferência é para etano-1,2-diil, e propano-1,3-
 20 diil.

O termo "fluoroalquila(C_{1-3})" significa um grupo alquila(C_{1-3}) de cadeia normal ou cadeia ramificada que é substituído com de 1 a 7 átomos de flúor. Exemplos de grupos fluoroalquila(C_{1-3}) compreendem 2-trifluorometila,
 25 2-fluoroetila, 2,2-difluoroetila, 2,2,2-trifluoroetila, e pentafluoroetila. Preferidos são trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, e pentafluoroetila. De maior preferência são (especialmente) trifluorometi-

la e 2,2,2-trifluoroetila. Para o substituinte R^{31} ,
prefere-se 2,2,2-trifluoroetila. Para o substituinte
 R^4 , dá-se preferência a 2-fluoroetila, 2,2-
difluoroetila e 2,2,2-trifluoroetila.

5 O termo "fluoroalcoxila(C_{1-3})" significa um grupo
alquila(C_{1-3}) -O- de cadeia normal ou cadeia ramifi-
cada que é substituído com de 1 a 7 átomos de flúor.
Exemplos de grupos fluoroalcoxila(C_{1-3}) são trifluorome-
toxila, e 2,2,2-trifluoroetoxila. Preferido é trifluo-
10 rometoxila.

O termo "cicloalquila(C_{3-6})" significa um grupo
alquila cíclico saturado com de 3 a 6 átomos de carbo-
no. Exemplos de grupos cicloalquila(C_{3-6}) são ciclopro-
pila, ciclobutila, ciclopentila e cicloexila. Preferido
15 é ciclopropila.

O termo "cicloalquila(C_{3-6}) -alquila(C_{1-3})" sig-
nifica um grupo cicloalquila(C_{3-6}) tal como definido an-
teriormente que é vinculado ao restante da molécula via
um grupo alquila(C_{1-3}) tal como definido anteriormente.
20 Exemplos compreendem ciclopropil-metila, ciclopentil-
metila e cicloexil-metila; preferido é ciclopropil-
metila.

Exemplos de anéis em que " R^4 em conjunto com **B**
e o átomo de nitrogênio ao qual R^4 e **B** estão vinculados
25 formam um anel saturado de 4- a 6-elementos" são azeti-
din-3-ila, pirrolidin-3-ila, piperidin-3-ila e piperi-
din-4-ila.

O termo "alcoxila(C_{1-5})" significa um grupo da

fórmula alquila(C_{1-5}) -O- em que o termo alquila(C_{1-5}) tem o significado dado anteriormente. O termo "alcoxila(C_{x-y})" (sendo x e y um inteiro) refere-se a um grupo alcoxila de cadeia normal ou ramificada que contém x
 5 até y átomos de carbono. Exemplos de grupos alcoxila(C_{1-5}) são metoxila, etoxila, n-propoxila, isopropoxila, n-butoxila, isobutoxila, sec-butoxila e terc.-butoxila. Preferidos são metoxila e etoxila.

O termo "alcoxila(C_{1-2}) -alquila(C_{1-3})" significa
 10 um grupo alcoxila(C_{1-2}) tal como definido anteriormente que é vinculado ao restante da molécula via um grupo alquila(C_{1-3}) tal como definido anteriormente. Exemplos são 2-metoxi-etila, 2-metoxi-2-metil-etila e 3-metoxi-propila. Para o substituinte R^{31} , prefere-se 2-metoxi-
 15 2-metil-etila.

Um exemplo de um grupo "alcoxila(C_{1-2}) -alcoxila(C_{1-4})" é 2-metoxi-etoxila.

Um exemplo de um grupo "-O-CO-alquila(C_{1-5})" é -O-CO-CH(CH₃)₂.

20 Um exemplo de um grupo "-CO-alcoxila(C_{1-5})" é -CO-OCH₃.

Um exemplo de um grupo "-NH-CO-alquila(C_{1-5})" é acetamido.

O termo "halogênio" significa flúor, cloro,
 25 bromo ou iodo, especialmente flúor ou cloro.

O termo "arila" significa um grupo fenila ou naftila. Preferido é um grupo fenila. O grupo arila pode ser não-substituído ou mono-, di-, ou tri-

substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C_{1-4}), alcoila(C_{1-4}), halogênio, trifluorometila, trifluorometoxila, ciano, e cicloalquila(C_{3-6}).

5 Exemplos de grupos "arila" são fenila, naftila, 2-metilfenila, 3-metilfenila, 4-metilfenila, 3,4-dimetilfenila, 2,3-dimetilfenila, 2,4-dimetilfenila, 2,6-dimetilfenila, 3,4-dimetilfenila, 3,5-dimetilfenila, 2-metoxifenila, 3-metoxifenila, 4-metoxifenila, 2,3-dimetoxifenila, 3,4-dimetoxifenila, 3,4-dietoxifenila, 2-fluorofenila, 3-fluorofenila, 4-fluorofenila, 3,4-difluorofenila, 3-clorofenila, 2,3-diclorofenila, 3,4-diclorofenila, 2-trifluorometilafenila, 3-trifluorometilafenila, 4-trifluorometilafenila, 2-trifluorometoxilafenila, 3-trifluorometoxilafenila, 4-trifluorometoxilafenila, 2-cianofenila, 3-cianofenila e 4-cianofenila.

No caso em que R^1 representa "arila", o termo preferentemente significa os grupos mencionados anteriormente que são não-substituídos, mono-, di-, ou tri-substituídos (preferidos mono- ou di-substituídos), em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C_{1-4}), alcoila(C_{1-4}), halogênio e trifluorometila. Com maior preferência, o termo significa os grupos mencionados anteriormente que são não-substituídos, mono-, ou di-substituídos, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de al-

quila(C₁₋₄), alcoxila(C₁₋₄) e halogênio. Em uma sub-concretização o grupo arila quando usado para o substituinte **R**¹ é preferentemente não-substituído. Exemplos em que **R**¹ representa "arila" são fenila, naftila, 2-
5 metilfenila, 3-metilfenila, 4-metilfenila, 2,6-dimetilfenila, 2-metoxifenila, 3-metoxifenila, 4-metoxifenila, 3-fluorofenila e 4-fluorofenila. Preferido é fenila.

No caso em que **R**² representa "arila", o termo
10 preferentemente significa os grupos mencionados anteriormente (especialmente fenila) que são não-substituídos, mono-, ou di-substituídos, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C₁₋₄), alcoxila(C₁₋₄), halogênio e trifluorometila. Com maior preferência,
15 o termo significa os grupos mencionados anteriormente (especialmente fenila) que são não-substituídos, mono-, ou di-substituídos, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C₁₋₄), alcoxila(C₁₋₄) e halogênio. Em
20 uma sub-concretização o grupo arila quando usado para o substituinte **R**² é preferentemente não-substituído.

No caso onde **W** representa "arila" o termo preferentemente significa os grupos que foram mencionados
25 anteriormente (especialmente fenila) que são não-substituídos, mono-, di-, ou tri-substituído (preferidos di-substituídos), em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que con-

siste de alquila(C₁₋₄), alcoxila(C₁₋₄), halogênio e trifluorometila. Com maior preferência, o termo significa os grupos que foram mencionados anteriormente (especialmente fenila) que são não-substituídos ou disubstituídos, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de alcoxila(C₁₋₄). Exemplos em que **W** representa "arila" são fenila, 3,4-dimetoxifenila, e 3,4-dietoxifenila.

O termo "heteroarila" significa um anel ou sistema de anéis mono-, bi- ou tricíclico (preferentemente mono- ou bicíclico) de 5- a 14-elementos (preferentemente de 5- a 10-elementos); em que pelo menos um (preferentemente todo(s)) o(s) anel(s) é/são aromáticos; em que o dito anel ou sistema de anéis contém 1 a 4 (preferentemente 1, 2 ou 3) heteroátomos selecionados independentemente a partir de oxigênio, nitrogênio e enxofre. Especialmente, o termo "heteroarila" significa um anel aromático monocíclico ou bicíclico de 5- a 10-elementos que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados independentemente a partir de oxigênio, nitrogênio e enxofre.

Exemplos de tais grupos heteroarila são piridila, pirimidinila, pirazinila, triazinila (especialmente 1,3,4-triazinila e 1,2,3-triazinila), furila, tienila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, pirazolila, imidazolila, oxadiazolila (especialmente 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila e 1,3,4-oxadiazolila), tiadiazolila (espe-

cialmente 1,2,4-tiadiazolila e 1,3,4-tiadiazolila), triazolila (especialmente 1,2,3-triazolila e 1,2,4-triazolila), tetrazolila, benzofurila, [2,3-diidro]benzofurila, isobenzofurila, benzotiofenila (especialmente benzo[b]tiofenila e benzo[c]tiofenila), indolila, isoindolila, 3H-indolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, benzimidazolila, indazolila, benzotriazolila, tienoimidazolila (especialmente 3H-tieno[2,3-d]imidazolila e 3H-tieno[3,4-d]imidazolila), imidazooxazolila (especialmente 6H-imidazo[4,5-d]oxazolila), imidazotiazolila (especialmente 6H-imidazo[4,5-d]tiazolila e imidazo[2,1-b]tiazolila), imidazoimidazolila (especialmente 1,4-diidro-imidazo[4,5-d]imidazolila e 1,6-diidro-imidazo[4,5-d]imidazolila), quinolila, isoquinolila, quinolizínila, quinazolinila, naftiridinila, ftalazinila, quinoxalinila, cinolinila, piridopiridila (especialmente pirido[3,4-b]piridila, pirido[3,2-b]piridila e pirido[4,3-b]piridila), piridopirimidinila (especialmente pirido[4,3-d]pirimidinila, pirido[3,4-d]pirimidinila, pirido [3,2-d]pirimidinila e pirido[2,3-d]pirimidinila), pteridinila, furo[2,3-b]piridila, imidazopiridila (especialmente imidazo[1,2-a]piridila, imidazo[4,5-b]piridila e imidazo[4,5-c]piridila), purinila, carbazolila, xantenila e benzoquinolila.

Exemplos preferidos compreendem piridila, pirimidinila, pirazinila, triazinila (especialmente 1,3,4-

triazinila e 1,2,3-triazinila), furila, tienila, pirro-
 lila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila,
 pirazolila, imidazolila, oxadiazolila (especialmente
 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-
 5 oxadiazolila e 1,3,4-oxadiazolila), tiadiazolila (espe-
 cialmente 1,2,4-tiadiazolila e 1,3,4-tiadiazolila),
 triazolila (especialmente 1,2,3-triazolila e 1,2,4-
 triazolila), benzofurila, isobenzofurila, benzotiofeni-
 la (especialmente benzo[b]tiofenila e ben-
 10 zo[c]tiofenila), indolila, isoindolila, benzoxazolila,
 benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, ben-
 zimidazolila, indazolila, benzotriazolila, tienoimida-
 zolila (especialmente 3H-tieno [2,3-d]imidazolila e 3H-
 tieno[3,4-d]imidazolila), imidazooxazolila (especial-
 15 mente 6H-imidazo[4,5-d]oxazolila), imidazotiazolila
 (especialmente 6H-imidazo[4,5-d]tiazolila e imida-
 zo[2,1-b]tiazolila), quinolila, isoquinolila, quinazo-
 linila, naftiridinila, ftalazinila, quinoxalinila, ci-
 nolinila, piridopiridila (especialmente pirido[3,4-
 20 b]piridila, pirido[3,2-b]piridila e pirido[4,3-
 b]piridila), furo[2,3-b]piridila, imidazopiridila (es-
 pecialmente imidazo [1,2-a]piridila, imidazo[4,5-
 b]piridila e imidazo[4,5-c]piridila).

Em outra concretização, exemplos preferidos de
 25 tais grupos heteroarila compreendem piridila, pirroli-
 la, furila, tienila, imidazolila, oxazolila, isoxazoli-
 la, tiazolila, isotiazolila, pirazolila, 1,2,3-
 triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,3-oxadiazolila,

1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,3,4-triazinila, 1,2,3-triazinila, benzofurila, [2,3-diidro]benzofurila, isobenzofurila, benzotienila, benzotriazolila, isobenzotienila, indolila, isoindolila, 3H-indolila, benzimidazolila, imidazo[1,2-a]piridila, benzotiazolila, benzoxazolila, quinolizini-
 5 la, quinazolinila, ftalazinila, quinoxalinila, cinolina, naftiridinila, pirido[3,4-b]piridila, pirido[3,2-b]piridila, pirido[4,3-b]piridila, quinolila, isoquinolila, furo[2,3-b]piridila, tetrazolila, purinila, pteridinila, carbazolila, xantenila e benzoquinolila. Os
 10 exemplos de maior preferência de tais grupos heteroarila são piridila (especialmente 3-piridila), tienila (especialmente 2-tienila), oxazolila (especialmente 2-oxazolila), tiazolila (especialmente 2-tiazolila), quinolila (especialmente 3- ou 4-quinolila), isoquinolila (especialmente 4-isoquinolila), e furo[2,3-b]piridila (especialmente 5-furo[2,3-b]piridila); e adicionalmente
 15 aos grupos de maior preferência mencionados anteriormente, imidazolila (especialmente imidazol-2-ila) e benzimidazolila (especialmente benzimidazol-2-ila). Os grupos heteroarila mencionados anteriormente são não-substituídos, mono-, di-, ou tri-substituído (especialmente não-substituídos, mono- ou di-substituídos), em
 20 que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C₁₋₄), alcoxi-la(C₁₋₄), halogênio, ciano, trifluorometila, e trifluorometoxila (preferentemente a partir de alquila(C₁₋₄),
 25

alcoxila(C₁₋₄), e halogênio). Em outra concretização os grupos de heteroarila mencionados anteriormente são preferentemente não-substituídos.

No caso em que **R**¹ ou **R**² representam heteroarila, exemplos são os grupos heteroarila mencionados anteriormente, especialmente exemplos são compreendidos por piridila, pirimidinila, pirazinila, furila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, pirazolila, oxadiazolila tiadiazolila benzofurila, benzotiofenila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, quinolila, e isoquinolila. Em uma sub-concretização, exemplos preferidos de **R**¹ ou **R**² representando heteroarila são piridila, tienila, oxazolila e tiazolila. No caso em que **R**¹ ou **R**² representa heteroarila, o dito heteroarila é preferentemente não-substituído.

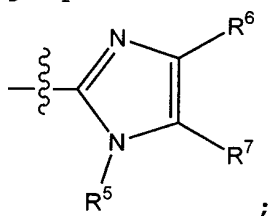
No caso em que **W** representa heteroarila, os exemplos são aqueles grupos de heteroarila mencionados anteriormente, os exemplos especialmente são piridila, pirimidinila, pirazinila, imidazolila, triazolila, indolila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzimidazolila, tienoimidazolila, imidazooxazolila, imidazotiazolila, quinolila, isoquinolila, piridopiridila, furo[2,3-b]piridila, e imidazopiridila. Exemplos preferidos são benzimidazolila, piridila, quinolila, isoquinolila, e furo [2,3-b]piridila. Em uma sub-concretização um exemplo preferido de **W** representando heteroarila é benzimidazolila.

Em outra sub-concretização exemplos preferidos de **W** representando heteroarila são piridila, quinolila, isoquinolila, e furo[2,3-b]piridila. No caso em que **W** representa heteroarila, o dito heteroarila é preferen-

5 temente não-substituído; com a exceção dos grupos furo [2,3-b]piridila que são preferentemente não-substituídos ou mono-substituídos com metila, e grupos imidazolila e benzimidazolila que são substituídos tais como indicados especificamente na descrição.

- 10 ■ No caso em que **W** representa um grupo imidazolila, o dito imidazolila é não-substituído, mono-, di-, ou tri-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C₁₋₄), alcoxila(C₁₋₄), halogênio, ciano, trifluorometila, e trifluorometoxila; ou o
- 15 dito imidazolila é substituído por **R**⁵, **R**⁶ e **R**⁷ tal como definido para a fórmula (I) ou para a fórmula (I_P) de acordo com a concretização 1) ou 3), respectivamente.

20 Preferentemente, no caso de **W** representar um grupo imidazolila, o dito grupo imidazolila é



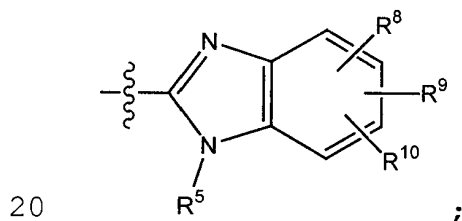
em que

- R**⁵ representa hidrogênio (preferido), ou alquila(C₁₋₅);
- 25 e **R**⁶ e **R**⁷ independentemente representam hidrogênio; al-

quila(C₁₋₅); ou fenila, que é independentemente não-substituído, mono-, ou di-substituído, em que cada um substituinte é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C₁₋₄), alcoxila(C₁₋₄),
 5 halogênio e trifluorometila.

▪ No caso de **W** representar um grupo benzimidazolila, o dito benzimidazolila é não-substituído, mono-, di-, ou tri-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que
 10 consiste de alquila(C₁₋₄), alcoxila(C₁₋₄), halogênio, ciano, trifluorometila, e trifluorometoxila (preferentemente a partir de alquila(C₁₋₄), alcoxila(C₁₋₄), halogênio, trifluorometila, e trifluorometoxila); ou o dito benzimidazolila é substituído por **R**⁵, **R**⁸, **R**⁹ e
 15 **R**¹⁰ tais como definidos para a fórmula (I) ou para a fórmula (I_p) de acordo com a concretização 1) ou 3), respectivamente.

Preferentemente, no caso de **W** representar o grupo benzimidazolila, o dito grupo benzimidazolila é



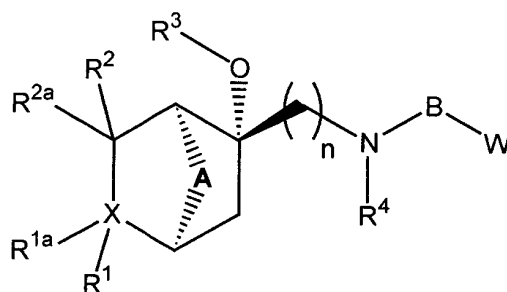
em que **R**⁵ representa hidrogênio, ou alquila(C₁₋₅); e **R**⁸, **R**⁹ e **R**¹⁰ independentemente representam hidrogênio, halogênio, alquila(C₁₋₅), hidroxila, alcoxila(C₁₋₅), -O-CO-alquila(C₁₋₅), fluoroalquila(C₁₋₃), fluoroalcoxila(C₁₋₃),
 25 -COOH, -CO-alcoxila(C₁₋₅), alcoxila(C₁₋₂) - alcoxila(C₁₋

4), ou -NH-CO-alquila(C₁₋₅).

Em seguida, estão descritas outras concretizações da invenção:

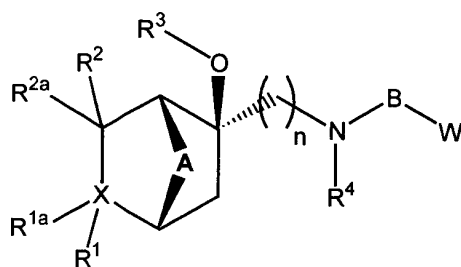
4) Outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com as concretizações 1) ou 2), em que a configuração da metade de cicloexano, cicloexeno ou piperidina ligada é tal que o substituinte R³-O- e a ligação **A** da metade de cicloexano, cicloexeno ou piperidina estão em relação *cis* (isto é, a configuração absoluta é tal como ilustrada seja na fórmula (I_{E1}) ou na fórmula (I_{E2}) adiante).

5) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com as concretizações 1), 2) ou 4), em que a configuração absoluta é tal como ilustrada na fórmula (I_{E1})



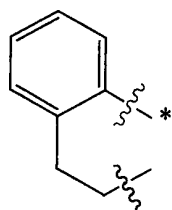
(I_{E1})

6) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com as concretizações 1), 2) ou 4), em que a configuração absoluta ilustrada é tal como na fórmula (I_{E2})

(I_{E2})

7) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1), 2) ou 4) a 6), em que

- **X** representa um átomo de carbono, e **R^{1a}** e **R^{2a}** em conjunto formam uma ligação; ou
- **X** representa um átomo de carbono, **R^{1a}** e **R^{2a}** em conjunto formam uma ligação, e **R¹** e **R²** em conjunto formam o fragmento



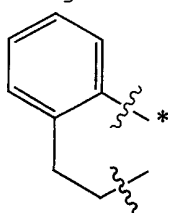
em que o asterisco indica o ponto de vinculação de **R²**; ou

- **X** representa um átomo de carbono, **R^{1a}** representa hidrogênio ou alcoxila(C₁₋₄), e **R^{2a}** representa hidrogênio.

8) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1), 2) ou 4) a 7), em que

- **X** representa um átomo de carbono, e **R^{1a}** e **R^{2a}** formam em conjunto uma ligação; ou
- **X** representa um átomo de carbono, **R^{1a}** e **R^{2a}** formam em conjunto uma ligação, e **R¹** e **R²** formam em conjunto o

fragmento



em que o asterisco indica o ponto de vinculação de R^2 .

9) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1), 2) ou 4) até 8), em que X representa um átomo de carbono, e R^{1a} e R^{2a} formam em conjunto uma ligação.

10) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1), 2) ou 4) a 6), em que X representa um átomo de nitrogênio, R^{1a} está ausente, e R^2 e R^{2a} os dois representam hidrogênio.

11) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1), 2), ou 4) até 10), em que R^1 e R^2 , se não estiver indicada de outro modo, representa independentemente hidrogênio; alquila(C_{1-5}); arila, que é não-substituído, ou independentemente mono-, di-, ou tri-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C_{1-4}), alcoxila(C_{1-4}), halogênio e trifluorometila; ou heteroarila não-substituído; com a condição de que no caso de R^2 representar arila ou heteroarila, R^1 pode não representar arila ou heteroa-

рила, em que o arila independentemente é não-substituído ou substituído, tal como definido anteriormente.

12) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 11), em que R^1 representa arila (preferido), que é não-substituído, mono-, di-, ou tri-substituído em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C_{1-4}), alcoxila(C_{1-4}), halogênio e trifluorometila; ou R^1 representa heteroarila não-substituído.

13) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma de concretizações 1) até 12), em que R^2 representa hidrogênio (preferido), ou alquila(C_{1-5}).

14) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 9), ou 11), em que R^1 representa alquila(C_{1-5}); e R^2 representa arila, que é não-substituído (preferido), ou mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C_{1-4}), alcoxila(C_{1-4}), halogênio e trifluorometila.

15) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1), 2) ou 4) até 14), em que A representa $-(CH_2)_p-$, em que p representa o inteiri-

ro 2 ou 3.

16) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com a concretização 3) ou 15), em que **p** representa o inteiro 2.

5 17) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com as concretizações 3) ou 15), em que **p** representa o inteiro 3.

18) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 17), em que **R³** representa -CO-**R³¹**; e **R³¹** representa alquila(C₁₋₅), fluoroalquila(C₁₋₃), ou cicloalquila(C₃₋₆).

19) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 18), em que **R³¹** representa alquila(C₁₋₅) (preferido), ou cicloalquila(C₃₋₆).

20) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 17), em que **R³** representa hidrogênio.

21) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1) ou 4) até 20), em que **B** representa um grupo -(CH₂)_m-.

22) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qual-

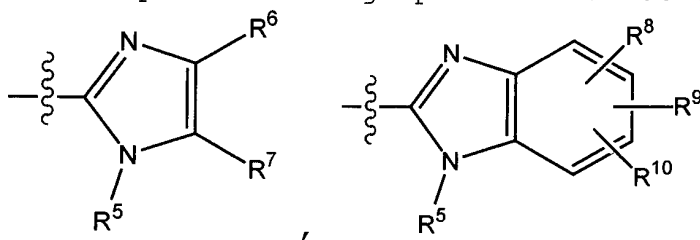
quer uma das concretizações 1) até 21), em que **m** representa o inteiro de 1 a 3 (preferentemente 2 ou 3).

23) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 21), em que **m** representa o inteiro 3.

24) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 23), em que **n** representa o inteiro 2.

25) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 24), em que **R⁴** representa alquila(C₁₋₅).

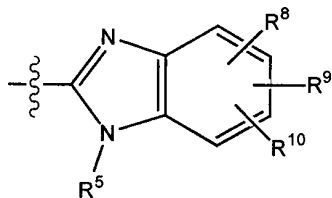
26) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 25), em que **W** representa heteroarila, que é não-substituído, mono-, di-, ou tri-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C₁₋₄), alcoxila(C₁₋₄), halogênio, ciano, trifluorometila, e trifluorometoxila; ou **W** representa um grupo selecionado a partir de:



27) Uma outra concretização da invenção refere-se

re-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qual-
 quer uma das concretizações 1), 2) ou 4) até 26), em
 que **W** representa um grupo benzimidazolila que é não-
 substituído, mono-, di-, ou tri-substituído, em que os
 5 substituintes são selecionados independentemente a par-
 tir do grupo que consiste de alquila(C₁₋₄), alcoxila(C₁₋₄),
 halogênio, ciano, trifluorometila, e trifluorometo-
 xila; ou o dito benzimidazolila é substituído por
R⁵, **R⁸**, **R⁹** e **R¹⁰**, em que **R⁵**, **R⁸**, **R⁹** e **R¹⁰** são tais como
 10 definidos para a fórmula (I).

28) Uma outra concretização da invenção refe-
 re-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qual-
 quer uma das concretizações 1) até 27), em que **W** repre-
 senta

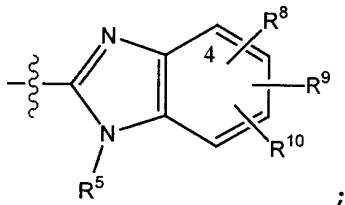


15

29) Uma outra concretização da invenção refe-
 re-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qual-
 quer uma das concretizações 1), 2), ou 4) até 28), em
 que
 20 **R⁵** representa hidrogênio, ou alquila(C₁₋₅); e
R⁸, **R⁹** e **R¹⁰** representam independentemente hidrogênio,
 halogênio, alquila(C₁₋₅), alcoxila(C₁₋₅), fluoroalqui-
 la(C₁₋₃), ou fluoroalcoxila(C₁₋₃).

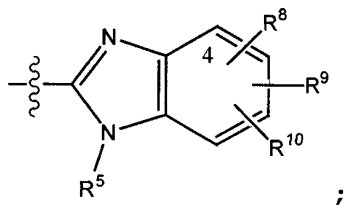
30) Uma outra concretização da invenção refe-
 25 re-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qual-

quer uma das concretizações 1) até 29), em que **W** representa



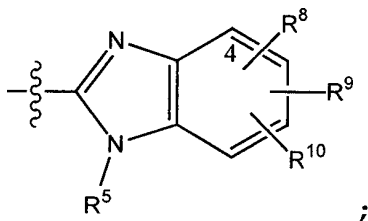
em que um de **R**⁸, **R**⁹ ou **R**¹⁰ é alcoxila(C₁₋₅) na posição 4
do anel de benzimidazol.

31) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com a concretização 30), em que **W** representa



em que um de **R**⁸, **R**⁹ ou **R**¹⁰ é alcoxila(C₁₋₅) (especialmente metoxila) na posição 4 do anel de benzimidazol, um de **R**⁸, **R**⁹ ou **R**¹⁰ é hidrogênio e o remanescente é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, alquila(C₁₋₅), e alcoxila(C₁₋₅) (especialmente a partir de hidrogênio e alquila(C₁₋₅)).

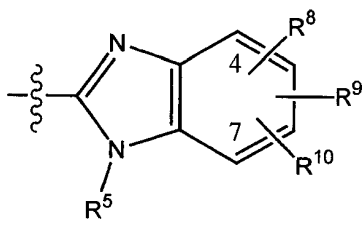
32) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com concretização 30), em que **W** representa



em que um de **R**⁸, **R**⁹ ou **R**¹⁰ é alcoxila(C₁₋₅) (especialmen-

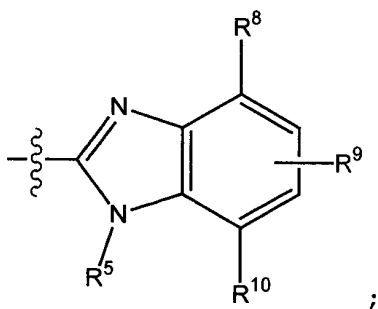
te metoxila) na posição 4 do anel de benzimidazol, um de R^8 , R^9 ou R^{10} é hidrogênio e o remanescente é selecionado a partir de alcoxila(C_{1-5}) (especialmente metoxila).

- 5 33) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 28) a 32), em que **W** representa



- 10 em que dois de R^8 , R^9 ou R^{10} estão na posição 4 e 7, respectivamente, do anel de benzimidazol; em que os referidos dois de R^8 , R^9 ou R^{10} são preferentemente diferentes de hidrogênio.

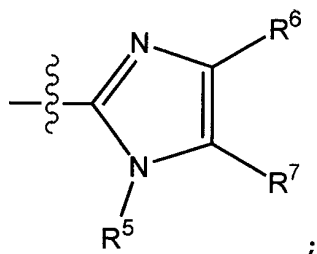
- 15 34) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 33), em que **W** representa



- 20 em que R^8 e R^{10} são independentemente alcoxila(C_{1-5}) (especialmente metoxila), e R^9 representa hidrogênio.

- 35) Uma outra concretização da invenção refe-

re-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 26), em que **W** representa



5 em que **R**⁵ representa hidrogênio (preferido) ou (C₁₋₅)alkyl; e **R**⁶ e **R**⁷ independentemente representa hidrogênio; alquila(C₁₋₅); ou fenila, que é independentemente não-substituído, mono-, ou di-substituído, em que cada um substituinte é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C₁₋₄), alcoxila(C₁₋₄), halogênio e trifluorometila (especialmente **R**⁶ e **R**⁷ os dois representam fenila não-substituído).

36) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 35), em que **R**⁵ representa hidrogênio.

37) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 35), em que **R**⁵ representa alquila(C₁₋₅).

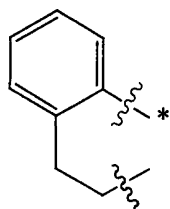
38) Uma outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 25), em que **W** representa -NR¹¹-CO-R¹².

39) Uma outra concretização da invenção refere-

re-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qual-
 quer uma das concretizações 1) até 25), em que **W** repre-
 senta $\text{-NR}^{11}\text{-CO-R}^{12}$ e $\mathbf{R}^{12}$ representa alquila(C_{1-5}), que é
 não-substituído, mono-, ou di-substituído, em que cada
 5 um substituinte é selecionado independentemente a par-
 tir do grupo que consiste de alcoxila(C_{1-2}).

40) Uma outra concretização da invenção refe-
 re-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com a con-
 cretização 1), em que se encontram presentes pelo menos
 10 uma, preferentemente todas, as seguintes característi-
 cas:

- **X** representa um átomo de carbono, e $\mathbf{R}^{1a}$ e $\mathbf{R}^{2a}$ formam
 em conjunto uma ligação; ou
- **X** representa um átomo de carbono, $\mathbf{R}^{1a}$ e $\mathbf{R}^{2a}$ formam em
 15 conjunto uma ligação, e
 $\mathbf{R}^1$ e $\mathbf{R}^2$ formam em conjunto o fragmento



em que o asterisco indica o ponto de vin-
 culação de $\mathbf{R}^2$;

$\mathbf{R}^1$, se não estiver indicado de outro modo, representa
 20 alquila(C_{1-5}); arila, que é não-substituído, mono-, ou
 di-substituído em que os substituintes são selecionados
 independentemente a partir do grupo que consiste de al-
 quila(C_{1-4}), alcoxila(C_{1-4}), e halogênio; ou heteroarila
 não-substituído;

25 $\mathbf{R}^2$, se não estiver indicado de outro modo, representa

hidrogênio; alquila(C₁₋₅); ou fenila;

R³ representa hidrogênio, ou -CO-R³¹;

R³¹ representa alquila(C₁₋₅), fluoroalquila(C₁₋₃), ou cicloalquila(C₃₋₆);

5 **n** representa o inteiro 2;

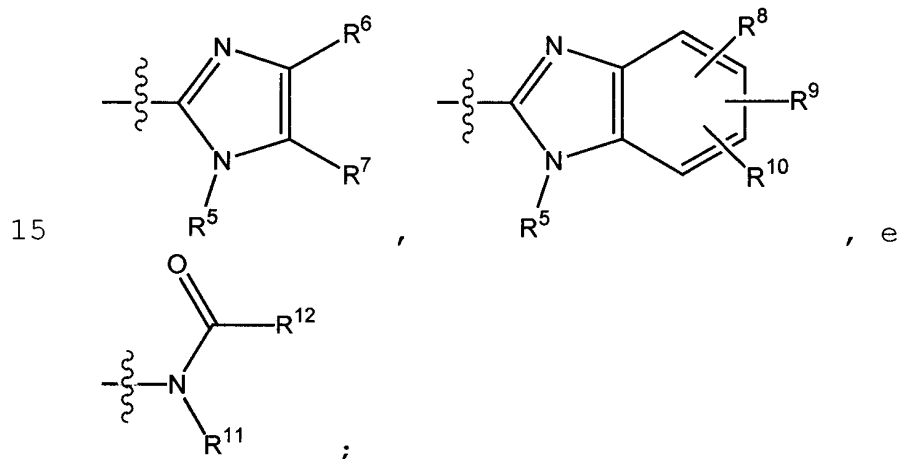
B representa um grupo -(CH₂)_m-, em que **m** representa o inteiro 1, 2, ou 3;

A representa -(CH₂)_p-, em que **p** representa o inteiro 2 ou 3;

10 **R**⁴ representa alquila(C₁₋₅);

W representa fenila não-substituído, fenila di-substituído com alcoxila(C₁₋₄), ou heteroarila que é não-substituído ou mono-substituído com alquila(C₁₋₄);

ou **W** representa um grupo selecionado a partir de:



em que

R⁵ representa hidrogênio, ou alquila(C₁₋₅);

R⁶ e **R**⁷ independentemente representam hidrogênio; al-
 20 quila(C₁₋₅); ou fenila, que é independentemente não-substituído, ou mono-substituído, em que o substituinte é selecionado independentemente a partir de alcox-

la(C₁₋₄) (especialmente **R**⁶ e **R**⁷ os dois representam fenila não-substituído);

R⁸, **R**⁹ e **R**¹⁰ independentemente representam hidrogênio, halogênio, alquila(C₁₋₅), hidroxila, alcoxila(C₁₋₅), -O-
 5 CO-alquila(C₁₋₅), fluoroalquila(C₁₋₃), fluoroalcoxila(C₁₋₃), -CO-alcoxila(C₁₋₅), alcoxila(C₁₋₂) - alcoxila(C₁₋₄),
 ou -NH-CO-alquila(C₁₋₅) (especialmente **R**⁸, **R**⁹ e **R**¹⁰ independentemente representam hidrogênio, halogênio, alquila(C₁₋₅), hidroxila, alcoxila(C₁₋₅), -O-CO-alquila(C₁₋₅),
 10 ou -CO-alcoxila(C₁₋₅));

R¹¹ representa hidrogênio, ou alquila(C₁₋₅); e

R¹² representa alquila(C₁₋₅), que é não-substituído, mono-, ou di-substituído, em que cada um substituinte é selecionado independentemente a partir do grupo que
 15 consiste de alcoxila(C₁₋₂).

Os compostos da fórmula (I) contêm centros estereogênicos ou assimétricos, tais como átomos de carbono assimétricos. Os compostos da fórmula (I) podem estar deste modo presentes como misturas de estereoisô-
 20 meros ou preferentemente como estereoisômeros puros. Misturas de estereoisômeros podem ser separadas de uma maneira por si conhecida de uma pessoa versada na técnica.

Onde se utiliza a forma plural para os compostos, sais, composições farmacêuticas, enfermidades e
 25 assemelhados, o mesmo deverá ser entendido para um único composto, sal, ou assemelhado.

Qualquer referência a um composto das fórmulas

(I), (I_P), (I_{E1}), e/ou (I_{E2}) deve ser entendida como se referindo também aos sais (e especialmente aos sais farmacologicamente aceitáveis) de tais compostos, tal como for apropriado ou conveniente.

5 O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" refere-se a sais de adição ácida e/ou básica orgânica ou inorgânica não tóxicos. Pode-se fazer referência a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* **1986**, 33, 201-217.

10 De acordo com uma concretização, exemplos de compostos preferidos da fórmula (I) são selecionados a partir do grupo que consiste de:

(1S,2S,4S) -2-(2-([3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
15 ol;

(1R,2R,4R) -2-(2-([3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
ol;

(1S,2S,4S) -2-(2-([3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -
20 metil-amino) -etil) -5-(3-metoxi-fenil) -
biciclo[2.2.2]oct -5-en-2-ol;

(1R,2R,4R) -2-(2-([3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-(3-metoxi-fenil) -biciclo[2.2.2]
oct-5-en-2-ol;

25 (1S,2S,4S) -2-(2-([3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-(2,6-dimetil-fenil) -
biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R) -2-(2-([3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -

metil-amino} -etil) -5-(2,6-dimetil-fenil) -
 biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ol;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-o-tolil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-
 5 2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-o-tolil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-
 2-ol;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -
 10 metil-amino} -etil) -5-m-tolil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-
 2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-m-tolil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-
 2-ol;
 15 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-p-tolil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-
 2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-p-tolil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-
 20 2-ol;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-(3-fluoro-fenil) -
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -
 25 metil-amino} -etil) -5-(3-fluoro-fenil) -
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-(4-fluoro-fenil) -

biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-(4-fluoro-fenil) -
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

5 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-piridin-3-il-biciclo[2.2.2]oct-
 5-en-2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-piridin-3-il-biciclo[2.2.2]oct-
 10 5-en-2-ol;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-naftalen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-
 5-en-2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -
 15 metil-amino} -etil) -5-naftalen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-
 5-en-2-ol;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[2-(1H-Benzimidazol-2-il) -etil] -
 metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
 ol;
 20 (1R,2R,4R) -2-(2-{[2-(1H-Benzimidazol-2-il) -etil] -
 metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
 ol;
 (1S,2S,4S) -2-{2-[(1H-Benzimidazol-2-ilmetil) -metil-
 amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 25 (1R,2R,4R) -2-{2-[(1H-Benzimidazol-2-ilmetil) -metil-
 amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1S,2S,4S) -2-{2-[Metil-(3-fenil-propil) -amino] -etil}
 -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

- (1R,2R,4R) -2-{2-[Metil-(3-fenil-propil) -amino] -etil}
-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -6-metil-5-propil-
5 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -6-metil-5-propil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -
10 metil-amino} -etil) -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-
5-en-2-ol;
- (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-
5-en-2-ol;
- 15 (1S,3S,4S) -1,2,3,4,9,10-Hexaidro-3-hidroxi-3-{N-metil-
N-(3-benzimidazol-2-ilpropil) aminoetil} -1,4-
etanofenantreno;
- (1R,3R,4R) -1,2,3,4,9,10-Hexaidro-3-hidroxi-3-{N-metil-
N-(3-benzimidazol-2-ilpropil) aminoetil} -1,4-
20 etanofenantreno;
- Éster metílico de ácido 2-(3-{[2-((1S,2S,4S) -2-
hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -
metil-amino} -propil) -1H-benzoimidazol-4-carboxílico;
- Éster metílico de ácido 2-(3-{[2-((1R,2R,4R) -2-
25 hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -
metil-amino} -propil) -1H-benzoimidazol-4-carboxílico;
- Éster metílico de ácido 2-(3-{[2-((1S,2S,4S) -2-
hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -

metil-amino} -propil) -1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
 Éster metílico de ácido 2-(3-{[2-((1R,2R,4R) -2-
 hidroxí-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil} -
 metil-amino} -propil) -1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
 5 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-tiofen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-
 en-2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-tiofen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-
 10 en-2-ol;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-(4-metoxi-fenil) -
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -
 15 metil-amino} -etil) -5-(4-metoxi-fenil) -
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-(2-metoxi-fenil) -
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 20 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-(2-metoxi-fenil) -
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-thiazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-
 25 5-en-2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-tiazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-
 en-2-ol;

- (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-oxazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-oxazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- 5 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4-Metoxi-1H-benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4-Metoxi-1H-benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- 10 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(5,6-Dicloro-1H-benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(5,6-Dicloro-1H-benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- 15 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(5,6-Dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(5,6-Dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(5-Metoxi-1H-benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- 20 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(5-Metoxi-1H-benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(5-Metoxi-1H-benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- 25 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(5-Metoxi-1H-benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(5-Metoxi-1H-benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(7-Metoxi-4-metil-1H-
 benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-
 5 fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(7-Metoxi-4-metil-1H-
 benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-
 fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(7-Etoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -
 10 propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(7-Etoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 15 (1S,2S,4S) -2-(2-{[2-(4-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -
 etil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-
 5-en-2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[2-(4-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -
 etil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-
 20 5-en-2-ol;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(7-Isopropoxi-1H-benzoimidazol-2-
 il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(7-Isopropoxi-1H-benzoimidazol-2-
 25 il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 2-(3-{[2-((1S,2S,4S) -2-Hidroxi-5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -

propil) -3H-benzoimidazol-4-ol;
 2-(3-{[2-((1R,2R,4R) -2-Hidroxi-5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -
 propil) -3H-benzoimidazol-4-ol;
 5 (1S,5S,6S) -6-(2-{[3-(7-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -8-fenil-
 biciclo[3.2.2]non-8-en-6-ol;
 (1R,5R,6R) -6-(2-{[3-(7-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -8-fenil-
 10 biciclo[3.2.2]non-8-en-6-ol;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4-Metoxi-1-metil-1H-
 benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-
 fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4-Metoxi-1-metil-1H-
 15 benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-
 fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[2-(3,4-Dietoxi-fenil) -etil] -etil-
 amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[2-(3,4-Dietoxi-fenil) -etil] -etil-
 20 amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(3,4-Dimetoxi-fenil) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
 ol;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(3,4-Dimetoxi-fenil) -propil] -
 25 metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
 ol;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(3,4-Dietoxi-fenil) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-

ol;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(3,4-Dietoxi-fenil) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
 ol;
 5 (1S,2S,4S) -2-{2-[(3-Furo[2,3-b]piridin-5-il-propil) -
 metil-amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
 ol;
 (1R,2R,4R) -2-{2-[(3-Furo[2,3-b]piridin-5-il-propil) -
 metil-amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
 10 ol;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{Metil-[3-(2-metil-furo[2,3-b]piridin-
 5-il) -propil] -amino} -etil) -5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{Metil-[3-(2-metil-furo[2,3-b]piridin-
 15 5-il) -propil] -amino} -etil) -5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 N-(3-{[2-((1S,2S,4S) -2-Hidroxi-5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -
 propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionamida;
 20 N-(3-{[2-((1R,2R,4R) -2-Hidroxi-5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -
 propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionamida;
 N-(3-{[2-((1S,2S,4S) -2-Hidroxi-5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -
 25 propil) -2-metoxi-2-metil-propionamida;
 N-(3-{[2-((1R,2R,4R) -2-Hidroxi-5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -
 propil) -2-metoxi-2-metil-propionamida;

N-(3-{[2-((1S,2S,4S) -2-Hidroxi-5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -
 propil) -2,2-dimetil-propionamida;
 N-(3-{[2-((1R,2R,4R) -2-Hidroxi-5-fenil-
 5 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -
 propil) -2,2-dimetil-propionamida;
 (1S,2S,4S) -2-{2-[Metil-(3-piridin-3-il-propil) -amino]
 -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-{2-[Metil-(3-piridin-3-il-propil) -amino]
 10 -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1S,2S,4S) -2-{2-[(3-Isoquinolin-4-il-propil) -metil-
 amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-{2-[(3-Isoquinolin-4-il-propil) -metil-
 amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 15 (1S,2S,4S) -2-{2-[Metil-(3-quinolin-3-il-propil) -
 amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-{2-[Metil-(3-quinolin-3-il-propil) -
 amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1S,2S,4S) -2-{2-[Metil-(3-quinolin-4-il-propil) -
 20 amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-{2-[Metil-(3-quinolin-4-il-propil) -
 amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 N-(3-{[2-((1S,2S,4S) -2-Hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]
 oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -3-metoxi-
 25 2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida;
 N-(3-{[2-((1R,2R,4R) -2-Hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]
 oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -3-metoxi-
 2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida;

- N-(3-{[2-((1S,2S,4S) -2-Hidroxi-6-metil-5-propil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida;
- 5 N-(3-{[2-((1R,2R,4R) -2-Hidroxi-6-metil-5-propil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida;
- N-(3-{[2-((1S,2S,4S) -2-Hidroxi-5-metil-6-fenil-biciclo
10 [2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida;
- N-(3-{[2-((1R,2R,4R) -2-Hidroxi-5-metil-6-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida;
- 15 (1S,2R,4S) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1R,2S,4R) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-
20 5-en-2-ol;
- N-(3-{[2-((1S,2R,4S) -2-Hidroxi-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida;
- 25 N-(3-{[2-((1R,2S,4R) -2-Hidroxi-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida;

- N-[2-(3-{[2-((1S,2S,4S) -2-Hidroxi-5-fenil-biciclo
[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -
1H-benzoimidazol-4-il] -acetamida;
- 5 N-[2-(3-{[2-((1R,2R,4R) -2-Hidroxi-5-fenil-biciclo
[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -
1H-benzoimidazol-4-il] -acetamida;
- (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- 10 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(7-Cloro-4-metoxi-1H-
benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-
15 fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(7-Cloro-4-metoxi-1H-
benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-
fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-
20 il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo
[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-
il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo
[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- 25 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-
il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo
[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-

- il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo
 [2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4,6-Bis-trifluorometil-1H-
 benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-
 5 fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4,6-Bis-trifluorometil-1H-
 benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-
 fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1S,2S,4S) -2-[2-({3-[4-(2-Metoxi-etoxi) -1H-
 10 benzoimidazol-2-il] -propil} -metil-amino) -etil] -5-
 fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-[2-({3-[4-(2-Metoxi-etoxi) -1H-
 benzoimidazol-2-il] -propil} -metil-amino) -etil] -5-
 fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 15 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4,5-Dimetoxi-7-metil-1H-
 benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-
 fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4,5-Dimetoxi-7-metil-1H-
 benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-
 20 fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1S,5S,6S) -6-(2-{[3-(7-Metoxi-4-metil-1H-
 benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -8-
 fenil-biciclo [3.2.2]non-8-en-6-ol;
 (1R,5R,6R) -6-(2-{[3-(7-Metoxi-4-metil-1H-
 25 benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -8-
 fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-ol;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{Metil-[3-(4-trifluorometoxi-1H-
 benzoimidazol-2-il) -propil] -amino} -etil) -5-fenil-

- biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{Metil-[3-(4-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- 5 (1S,5S,6S) -6-(2-{[3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -8-fenil-biciclo[3.2.2] non-8-en-6-ol;
 (1R,5R,6R) -6-(2-{[3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -8-fenil-
- 10 biciclo[3.2.2] non-8-en-6-ol;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- 15 (1R,2R,4R,5R) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-metoxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]octan-2-ol;
 (1S,2S,4S,5S) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-metoxi-5-fenil-
- 20 biciclo[2.2.2] octan-2-ol;
 (1R,2S,4R,5S) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-metoxi-5-fenil-biciclo[2.2.2] octan-2-ol;
 (1S,2R,4S,5R) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-metoxi-5-fenil-
- 25 biciclo[2.2.2] octan-2-ol;
 (1R,2R,4R,5S) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-metoxi-5-fenil-

- biciclo[2.2.2] octan-2-ol;
 (1S,2S,4S,5R) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -5-metoxi-5-fenil-
 biciclo[2.2.2] octan-2-ol;
- 5 (1R,2R,4R,5R) -5-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -3'H-
 espiro(biciclo[2.2.2]octano-2,1'-isobenzofuran) -5-ol;
 (1S,2S,4S,5S) -5-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -3'H-
- 10 spiro(biciclo[2.2.2]octano-2,1'-isobenzofuran) -5-ol;
 (1R,2S,4R,5R) -5-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -3'H-
 spiro(biciclo[2.2.2]octano-2,1'-isobenzofuran) -5-ol; e
 (1S,2R,4S,5S) -5-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -
 15 propil] -metil-amino} -etil) -3'H-
 spiro(biciclo[2.2.2]octano-2,1'-isobenzofuran) -5-ol;
 em que os primeiros 102 compostos da lista exposta an-
 teriormente constituem uma sub-concretização particu-
 lar.
- 20 Adicionalmente aos compostos da lista exposta
 anteriormente, outros exemplos de compostos preferidos
 da fórmula (I) são selecionados a partir do grupo que
 consiste de:
- (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-benzimidazol-2-il) -propil] -
 25 metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
 il éster de ácido isobutírico;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-benzimidazol-2-il) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-

il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-(3-metoxi-fenil) -biciclo[2.2.2]
oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

5 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-(3-metoxi-fenil) -biciclo[2.2.2]
oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-(2,6-dimetil-fenil) -
10 biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutíri-
co;

(1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-(2,6-dimetil-fenil) -
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

15 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-o-tolil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-
2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-o-tolil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-

20 2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-m-tolil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-
2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
25 metil-amino} -etil) -5-m-tolil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-
2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-p-tolil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-

2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-p-tolil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-
2-il éster de ácido isobutírico;

5 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-(3-fluoro-fenil) -biciclo[2.2.2]
oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-(3-fluoro-fenil) -biciclo[2.2.2]

10 oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-(4-fluoro-fenil) -biciclo[2.2.2]
oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
15 metil-amino} -etil) -5-(4-fluoro-fenil) -biciclo[2.2.2]

oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-piridin-3-il-biciclo[2.2.2]oct-
5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

20 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-piridin-3-il-biciclo[2.2.2]oct-
5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-naftalen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-

25 5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-naftalen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-
5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

- (1S,2S,4S) -2-(2-([2-(1H-benzoimidazol-2-il) -etil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1R,2R,4R) -2-(2-([2-(1H-benzoimidazol-2-il) -etil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 5 (1S,2S,4S) -2-{2-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil) -metil-amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1R,2R,4R) -2-{2-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil) -metil-amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 10 (1S,2S,4S) -2-{2-[metil-(3-fenil-propil) -amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1R,2R,4R) -2-{2-[metil-(3-fenil-propil) -amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 15 (1S,2S,4S) -2-(2-([3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1R,2R,4R) -2-(2-([3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 20 (1S,2S,4S) -2-(2-([3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1R,2R,4R) -2-(2-([3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
- 25 (1S,2S,4S) -2-(2-([3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1R,2R,4R) -2-(2-([3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -

- metil-amino} -etil) -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1S,2R,4S) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
 5 (1R,2S,4R) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1S,3S,4S) -1,2,3,4,9,10-hexaidro-3-hidroxi-3-{N-metil-N-(3-benzimidazol-2-ilpropil)aminoetil} -1,4-etanofenantreno éster de ácido isobutírico;
 10 (1R,3R,4R) -1,2,3,4,9,10-hexaidro-3-hidroxi-3-{N-metil-N-(3-benzimidazol-2-ilpropil)aminoetil} -1,4-etanofenantreno éster de ácido isobutírico;
 15 Éster metílico de ácido 2-(3-{[2-((1S,2S,4S) -2-isobutiriloxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -1H-benzoimidazol-4-carboxílico;
 Éster metílico de ácido 2-(3-{[2-((1R,2R,4R) -2-isobutiriloxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -1H-benzoimidazol-4-carboxílico;
 20 Éster metílico de ácido 2-(3-{[2-((1S,2S,4S) -2-isobutyryloxy-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
 25 Éster metílico de ácido 2-(3-{[2-((1R,2R,4R) -2-isobutiriloxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -1H-benzoimidazol-5-

carboxílico;

(1S,2S,4S) -2-(2-([3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-tiofen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-
en-2-il éster de ácido isobutírico;

5 (1R,2R,4R) -2-(2-([3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-tiofen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-
en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-(2-([3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-(4-metoxi-fenil) -biciclo[2.2.2]

10 oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-(2-([3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-(4-metoxi-fenil) -
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-(2-([3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
15 metil-amino} -etil) -5-(2-metoxi-fenil) -
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-(2-([3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-(2-metoxi-fenil) -biciclo[2.2.2]
oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

20 (1S,2S,4S) -2-(2-([3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-thiazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-
5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-(2-([3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-thiazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-

25 5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-(2-([3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-oxazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-
en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-(2-([3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-oxazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-(2-([3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -
5 propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-(2-([3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

10 (1S,2S,4S) -2-(2-([3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido ciclobutano-carboxílico;

(1R,2R,4R) -2-(2-([3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -
15 propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido ciclobutano-carboxílico;

(1S,2S,4S) -2-(2-([3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido 3,3,3-trifluoro-propiónico;

(1R,2R,4R) -2-(2-([3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido 3,3,3-trifluoro-propiónico;

25 (1S,2S,4S) -2-(2-([3-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutíri-

co;

(1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

5 co;

(1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido ciclopropanocarboxílico;

10 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido ciclopropanocarboxílico;

(1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

Ácido isobutírico (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(5-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(5-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

- (1S,2S,4S) -2-(2-([3-(7-metoxi-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 5 (1R,2R,4R) -2-(2-([3-(7-metoxi-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1S,2S,4S) -2-(2-([3-(7-etoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 10 (1R,2R,4R) -2-(2-([3-(7-etoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 15 (1S,2S,4S) -2-(2-([2-(7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -etil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1R,2R,4R) -2-(2-([2-(7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -etil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 20 (1S,2S,4S) -2-(2-([3-(7-isopropoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 25 (1R,2R,4R) -2-(2-([3-(7-isopropoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

- (1S,2S,4S) -2-(2-([3-(7-isobutiriloxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 5 (1R,2R,4R) -2-(2-([3-(7-isobutiriloxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1S,2S,4S) -2-(2-([3-(7-hidroxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 10 (1R,2R,4R) -2-(2-([3-(7-hidroxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 15 (1S,5S,6S) -6-(2-([3-(7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-il éster de ácido isobutírico;
- (1R,5R,6R) -6-(2-([3-(7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-il éster de ácido isobutírico;
- 20 (1S,5S,6S) -6-(2-([3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-il éster de ácido 3,3,3-trifluoro-propiónico;
- 25 (1R,5R,6R) -6-(2-([3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-il éster de ácido 3,3,3-trifluoro-propiónico;

- (1S,2S,4S) -2-(2-([3-(4-metoxi-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 5 (1R,2R,4R) -2-(2-([3-(4-metoxi-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1S,2S,4S) -2-(2-([2-(3,4-dietoxi-fenil) -etil] -etil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 10 (1R,2R,4R) -2-(2-([2-(3,4-dietoxi-fenil) -etil] -etil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 15 (1S,2S,4S) -2-(2-([3-(3,4-dimetoxi-fenil) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1R,2R,4R) -2-(2-([3-(3,4-dimetoxi-fenil) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 20 (1S,2S,4S) -2-(2-([3-(3,4-dietoxi-fenil) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1R,2R,4R) -2-(2-([3-(3,4-dietoxi-fenil) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 25 (1S,2S,4S) -2-{2-[(3-furo[2,3-b]piridin-5-il-propil) -metil-amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-

- il éster de ácido isobutírico;
 (1R,2R,4R) -2-{2-[(3-furo[2,3-b]piridin-5-il-propil) -
 metil-amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
 il éster de ácido isobutírico;
- 5 (1S,2S,4S) -2-(2-{metil-[3-(2-metil-furo[2,3-b]piridin-
 5-il) -propil] -amino} -etil) -5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{metil-[3-(2-metil-furo[2,3-b]piridin-
 5-il) -propil] -amino} -etil) -5-fenil-
- 10 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-
 propionilamino) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-
- 15 propionilamino) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(2-metoxi-2-metil-propionilamino)
 -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 20 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(2-metoxi-2-metil-propionilamino)
 -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(2,2-dimetil-propionilamino) -
 propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
- 25 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(2,2-dimetil-propionilamino) -
 propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-{2-[metil-(3-piridin-3-il-propil) -amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-{2-[metil-(3-piridin-3-il-propil) -amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-{2-[(3-isoquinolin-4-il-propil) -metil-amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-{2-[(3-isoquinolin-4-il-propil) -metil-amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-{2-[metil-(3-quinolin-3-il-propil) -amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-{2-[metil-(3-quinolin-3-il-propil) -amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-{2-[metil-(3-quinolin-4-il-propil) -amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-{2-[metil-(3-quinolin-4-il-propil) -

amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-[2-({3-[(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionil) -metil-amino] -propil} -metil-amino) -etil]

5 -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-[2-({3-[(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionil) -metil-amino] -propil} -metil-amino) -etil]

10 -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-[2-({3-[(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionil) -metil-amino] -propil} -metil-amino) -etil]

-6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

15 (1R,2R,4R) -2-[2-({3-[(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionil) -metil-amino] -propil} -metil-amino) -etil]

-6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-[2-({3-[(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionil) -metil-amino] -propil} -metil-amino) -etil]

20 -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-[2-({3-[(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionil) -metil-amino] -propil} -metil-amino) -etil]

25 -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2R,4S) -2-[2-({3-[(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionil) -metil-amino] -propil} -metil-amino) -etil]

-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2S,4R) -2-[2-({3-[(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionil) -metil-amino] -propil} -metil-amino) -etil]

5 -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-

10 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico;

(1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-

biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido 2,2-Dimetil-propiónico;

15 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-

biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isopropil-carbâmico;

(1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-

20 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isopropil-carbâmico;

(1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-

25 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido 2-metoxi-2-metil-propiónico;

(1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-

biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido 2-metoxi-2-metil-propiónico;

Isopropil éster (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido carbônico;

Isopropil éster (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido carbônico;

(1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4-acetilamino-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4-acetilamino-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4-cloro-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4-cloro-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(7-cloro-4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-(2-([3-(7-cloro-4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

5 (1S,2S,4S) -2-(2-([3-(4,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-(2-([3-(4,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-(2-([3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-(2-([3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-(2-([3-(4,6-bis-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

25 (1R,2R,4R) -2-(2-([3-(4,6-bis-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

- (1S,2S,4S) -2-[2-({3-[4-(2-metoxi-etoxi) -1H-benzoimida-zol-2-il] -propil} -metil-amino) -etil] -5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 5 (1R,2R,4R) -2-[2-({3-[4-(2-metoxi-etoxi) -1H-benzoimida-zol-2-il] -propil} -metil-amino) -etil] -5-fenil-biciclo-[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4,5-dimetoxi-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 10 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4,5-dimetoxi-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1S,5S,6S) -6-(2-{[3-(7-metoxi-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -8-fenil-biciclo [3.2.2]non-8-en-6-il éster de ácido isobutírico;
- 15 (1R,5R,6R) -6-(2-{[3-(7-metoxi-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -8-fenil-biciclo [3.2.2]non-8-en-6-il éster de ácido isobutírico;
- (1S,2S,4S) -2-(2-{metil-[3-(4-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 25 (1R,2R,4R) -2-(2-{metil-[3-(4-trifluorometoxi-1H-benzo-

- imidazol-2-il) -propil] -amino} -etil) -5-fenil-biciclo
[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
(1S,5S,6S) -6-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-
il) -propil] -metil-amino} -etil) -8-fenil-
- 5 biciclo[3.2.2] non-8-en-6-il éster de ácido isobutíri-
co;
(1R,5R,6R) -6-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-
il) -propil] -metil-amino} -etil) -8-fenil-
biciclo[3.2.2] non-8-en-6-il éster de ácido isobutíri-
- 10 co;
(1S,2S,4S) -2-(2-{metil-[3-(4-metil-5-fenil-1H-
imidazol-2-il) -propil] -amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
(1R,2R,4R) -2-(2-{metil-[3-(4-metil-5-fenil-1H-
- 15 imidazol-2-il) -propil] -amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
(1S,2S,4S) -2-[2-({3-[5-(2-metoxi-fenil) -1H-imidazol-
2-il] -propil} -metil-amino) -etil] -5-fenil-
biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutíri-
- 20 co;
(1R,2R,4R) -2-[2-({3-[5-(2-metoxi-fenil) -1H-imidazol-
2-il] -propil} -metil-amino) -etil] -5-fenil-
biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutíri-
- 25 (1R,2R,4R,5R) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-2-il éster de ácido isobutírico;
(1S,2S,4S,5R) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -

- propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1R,2R,4R,5S) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
- 5 biciclo[2.2.2]oct-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1S,2S,4S,5S) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
 10 metil-amino} -etil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster
 de ácido isobutírico;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
 metil-amino} -etil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster
 de ácido isobutírico;
- 15 (1R,2R,4R,5R) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -5-metoxi-5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1S,2S,4S,5S) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -5-metoxi-5-fenil-
- 20 biciclo[2.2.2]oct-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1R,2S,4R,5S) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -5-metoxi-5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1S,2R,4S,5R) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
 25 propil] -metil-amino} -etil) -5-metoxi-5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1R,2R,4R,5R) -5-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -3'H-

- spiro(biciclo[2.2.2]octano-2,1'-isobenzofuran) -5-il
éster de ácido isobutírico;
(1S,2S,4S,5S) -5-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -3'H-
- 5 spiro(biciclo[2.2.2]octano-2,1'-isobenzofuran) -5-il
éster de ácido isobutírico;
(1R,2S,4R,5R) -5-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -3'H-
- 10 spiro(biciclo[2.2.2]octano-2,1'-isobenzofuran) -5-il
éster de ácido isobutírico; e
(1S,2R,4S,5S) -5-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -3'H-
- spiro(biciclo[2.2.2]octano-2,1'-isobenzofuran) -5-il
éster de ácido isobutírico;
- 15 em que os primeiros 114 compostos da lista anteriormen-
te exposta constituem uma sub-concretização particular.
- Em outra concretização os exemplos dos compos-
tos preferidos da fórmula (I) são selecionados a partir
do grupo que consiste de:
- 20 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-(3-metoxi-fenil) -
- 25 biciclo[2.2.2]oct -5-en-2-ol;
(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-(2,6-dimetil-fenil) -
biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ol;

- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(1H-Benzimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-o-tolil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- 5 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(1H-Benzimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-m-tolil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(1H-Benzimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-p-tolil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- 10 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(1H-Benzimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-(3-fluoro-fenil) -
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(1H-Benzimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-(4-fluoro-fenil) -
15 biciclo[2.2.2]oct -5-en-2-ol;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(1H-Benzimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-piridin-3-il-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(1H-Benzimidazol-2-il) -
20 propil] -metil-amino} -etil) -5-naftalen-2-il-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([2-(1H-Benzimidazol-2-il) -etil]
-metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
ol;
- 25 (1R*,2R*,4R*) -2-{2-[(1H-Benzimidazol-2-ilmetil) -
metil-amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
ol;
- (1R*,2R*,4R*) -2-{2-[Metil-(3-fenil-propil) -amino] -

- etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -6-metil-5-propil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- 5 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -5-metil-6-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1R*,3R*,4R*) -1,2,3,4,9,10-Hexaidro-3-hidroxi-3-{N-
 metil-N-(3-benzimidazol-2-ilpropil) aminoetil} -1,4-
 10 etanofenantreno;
 éster metílico de ácido 2-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-
 Hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -
 metil-amino} -propil) -1H-benzoimidazol-4-carboxílico;
 éster metílico de ácido 2-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-
 15 Hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -
 metil-amino} -propil) -1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -5-tiofen-2-il-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- 20 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -5-(4-metoxi-fenil) -
 biciclo[2.2.2]oct -5-en-2-ol;
 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -5-(2-metoxi-fenil) -
 25 biciclo[2.2.2]oct -5-en-2-ol;
 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -5-thiazol-2-il-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-oxazol-2-il-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-
5 il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ol;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-
2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ol;
- 10 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(5,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-
2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ol;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(5-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-
il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
15 biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ol;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(7-Metoxi-4-metil-1H-
benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-
fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(7-Etoxi-1H-benzoimidazol-2-il)
20 -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[2-(4-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-
il) -etil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- 25 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(7-Isopropoxi-1H-benzoimidazol-
2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ol;
- 2-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-Hidroxi-5-fenil-biciclo

- [2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -
3H-benzoimidazol-4-ol;
- (1R*,5R*,6R*) -6-(2-{[3-(7-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-
il) -propil] -metil-amino} -etil) -8-fenil-
5 biciclo[3.2.2] non-8-en-6-ol;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-Metoxi-1-metil-1H-
benzoimida-zol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-
fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[2-(3,4-Dietoxi-fenil) -etil] -
10 etil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
ol;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(3,4-Dimetoxi-fenil) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
ol;
- 15 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(3,4-Dietoxi-fenil) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
ol;
- (1R*,2R*,4R*) -2-{2-[(3-Furo[2,3-b]piridin-5-il-propil)
-metil-amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
20 ol;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{Metil-[3-(2-metil-furo[2,3-b]piri-
din-5-il) -propil] -amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ol;
- N-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-Hidroxi-5-fenil-biciclo
25 [2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -3-
metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionamida;
- N-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-Hidroxi-5-fenil-biciclo
[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -2-

- metoxi-2-metil-propionamida;
- N-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-Hidroxi-5-fenil-biciclo
[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -
2,2-dimetil-propionamida;
- 5 (1R*,2R*,4R*) -2-{2-[Metil-(3-piridin-3-il-propil) -
amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
(1R*,2R*,4R*) -2-{2-[(3-Isoquinolin-4-il-propil) -
metil-amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
ol;
- 10 (1R*,2R*,4R*) -2-{2-[Metil-(3-quinolin-3-il-propil) -
amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
(1R*,2R*,4R*) -2-{2-[Metil-(3-quinolin-4-il-propil) -
amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- N-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-Hidroxi-5-fenil-biciclo
15 [2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -3-
metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida;
- N-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-Hidroxi-6-metil-5-propil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -
propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-
20 propionamida;
- N-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-Hidroxi-5-metil-6-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -
propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-
propionamida;
- 25 (1R*,2S*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-metil-6-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- N-(3-{[2-((1R*,2S*,4R*) -2-Hidroxi-5-metil-6-fenil-

- biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -
propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-
propionamida;
- (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -
5 propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- 10 N-[2-(3-{[2-((1S*,2S*,4S*) -2-Hidroxi-5-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -
propil) -1H-benzoimidazol-4-il] -acetamida;
- (1S*,2S*,4S*) -2-(2-{[3-(4-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)
-propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
15 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1S*,2S*,4S*) -2-(2-{[3-(7-Cloro-4-metoxi-1H-
benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-
fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
- (1S*,2S*,4S*) -2-(2-{[3-(4,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-
20 2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ol;
- (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-
il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ol;
- 25 (1S*,2S*,4S*) -2-(2-{[3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-
2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ol;
- (1S*,2S*,4S*) -2-(2-{[3-(4,6-Bis-trifluorometil-1H-

- benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1S*,2S*,4S*) -2-[2-([3-[4-(2-Metoxi-etoxi) -1H-benzoimidazol-2-il] -propil] -metil-amino) -etil] -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 5 (1S*,2S*,4S*) -2-(2-{[3-(4,5-Dimetoxi-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4,5-Dimetoxi-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 10 (1S*,5S*,6S*) -6-(2-{[3-(7-Metoxi-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-ol;
 15 (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 (1S*,2S*,4S*) -2-(2-{Metil-[3-(4-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;
 20 (1S*,5S*,6S*) -6-(2-{[3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -8-fenil-biciclo[3.2.2] non-8-en-6-ol;
 (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ol;
 25 (1S,4S,5R) -5-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -2-fenil-2-aza-biciclo[2.2.2]octan-

5-ol;

(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
ol;

5 (1R*,2R*,4R*,5R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-metoxi-5-fenil-
biciclo[2.2.2]octan-2-ol;

(1R*,2S*,4R*,5S*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-metoxi-5-fenil-

10 biciclo[2.2.2]octan-2-ol;

(1R*,2R*,4R*,5S*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-metoxi-5-fenil-
biciclo[2.2.2]octan-2-ol;

(1R*,2R*,4R*,5R*) -5-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -
15 propil] -metil-amino} -etil) -3'H-

spiro(biciclo[2.2.2]octano-2,1'-isobenzofuran) -5-ol;

(1R*,2S*,4R*,5R*) -5-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -3'H-spiro(biciclo[2.2.2]
octano-2,1'-isobenzofuran) -5-ol;

20 em que os primeiros 51 compostos da lista exposta retro
constituem uma sub-concretização particular.

Adicionalmente aos compostos da lista exposta
retro, outros exemplos de compostos preferidos da fór-
mula (I) são selecionados a partir do grupo que consis-
25 te de:

(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{{3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-(3-metoxi-fenil) -
biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutíri-
co;
- 5 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{{3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-(2,6-dimetil-fenil) -
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{{3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-o-tolil-
10 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{{3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-m-tolil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{{3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
15 propil] -metil-amino} -etil) -5-p-tolil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{{3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-(3-fluoro-fenil) -
biciclo[2.2.2]oct -5-en-2-il éster de ácido isobutíri-
20 co;
(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{{3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-(4-fluoro-fenil) -
biciclo[2.2.2]oct -5-en-2-il éster de ácido isobutíri-
co;
- 25 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{{3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-piridin-3-il-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{{3-(1H-benzoimidazol-2-il) -

- propil] -metil-amino} -etil) -5-naftalen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[2-(1H-benzoimidazol-2-il) -etil]-metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 5 (1R*,2R*,4R*) -2-{2-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil) -metil-amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1R*,2R*,4R*) -2-{2-[metil-(3-fenil-propil) -amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 10 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 15 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1R*,2S*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 20 (1R*,3R*,4R*) -1,2,3,4,9,10-hexaidro-3-hidroxi-3-{N-metil-N-(3-benzimidazol-2-ilpropil)aminoetil} -1,4-etanofenantreno éster de ácido isobutírico;
- Éster metílico de ácido 2-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-isobutiriloxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -1H-benzoimidazol-4-carboxílico;
- 25 Éster metílico de ácido 2-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-

- Isobutiriloxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -
 etil] -metil-amino} -propil) -1H-benzoimidazol-5-
 carboxílico;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
 5 propil] -metil-amino} -etil) -5-tiofen-2-il-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -5-(4-metoxi-fenil) -
 biciclo[2.2.2]oct -5-en-2-il éster de ácido isobutíri-
 10 co;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -5-(2-metoxi-fenil) -
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
 15 propil] -metil-amino} -etil) -5-thiazol-2-il-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -5-oxazol-2-il-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
 20 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-
 il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
 biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutíri-
 co;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-
 25 il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
 biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido ciclobuta-
 nocarboxílico;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-

- 11) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido 3,3,3-Trifluoro-propiónico;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido ciclopropanocarboxílico;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(5-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(7-metoxi-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(7-etoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[2-(7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -etil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-

- biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(7-isopropoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
 5 co;
 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(7-isobutiriloxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
 10 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(7-hidroxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1R*,5R*,6R*) -6-(2-{[3-(7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -8-fenil-biciclo[3.2.2] non-8-en-6-il éster de ácido isobutírico;
 15 il) -propil] -metil-amino} -etil) -8-fenil-biciclo[3.2.2] non-8-en-6-il éster de ácido isobutírico;
 (1R*,5R*,6R*) -6-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -8-fenil-biciclo[3.2.2] non-8-en-6-il éster de ácido 3,3,3-trifluoro-propiónico;
 20 biciclo[3.2.2] non-8-en-6-il éster de ácido 3,3,3-trifluoro-propiónico;
 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
 25 co;
 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[2-(3,4-dietoxi-fenil) -etil] -etil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(3,4-dimetoxi-fenil) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(3,4-dietoxi-fenil) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 5 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(3-furo[2,3-b]piridin-5-il-propil) -metil-amino] -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 10 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{metil-[3-(2-metil-furo[2,3-b]piridin-5-il) -propil] -amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionilamino) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 15 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(2-metoxi-2-metil-propionilamino) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 20 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(2,2-dimetil-propionilamino) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 25 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-[metil-(3-piridin-3-il-propil) -amino] -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)

- propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1R*,2R*,4R*) -2-{2-[(3-isoquinolin-4-il-propil) -metil-amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 5 (1R*,2R*,4R*) -2-{2-[metil-(3-quinolin-3-il-propil) -amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1R*,2R*,4R*) -2-{2-[metil-(3-quinolin-4-il-propil) -amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 10 (1R*,2R*,4R*) -2-[2-({3-[(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionil) -metil-amino] -propil} -metil-amino) -etil] -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 15 (1R*,2R*,4R*) -2-[2-({3-[(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionil) -metil-amino] -propil} -metil-amino) -etil] -6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 20 (1R*,2R*,4R*) -2-[2-({3-[(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionil) -metil-amino] -propil} -metil-amino) -etil] -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- (1R*,2S*,4R*) -2-[2-({3-[(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionil) -metil-amino] -propil} -metil-amino) -etil] -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
- 25 (1S*,2S*,4S*) -2-(2-{{3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-

- il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido 2,2-
dimetil-propiônico;
(1S*,2S*,4S*) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-
5 il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isopropil-
carbâmico;
(1S*,2S*,4S*) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-
il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
10 biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido 2-Metoxi-2-
metil-propiônico;
(1S*,2S*,4S*) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-
il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de isopropil éster de
15 ácido carbônico;
(1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
(1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)
20 -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
(1S*,2S*,4S*) -2-(2-{[3-(4-acetilamino-1H-
benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-
fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido iso-
25 butírico;
(1S*,2S*,4S*) -2-(2-{[3-(4-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)
-propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S*,2S*,4S*) -2-(2-([3-(7-cloro-4-metoxi-1H-benzoimida-zol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

5 (1S*,2S*,4S*) -2-(2-([3-(4,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

10 (1S,2S,4S) -2-(2-([3-(4,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S*,2S*,4S*) -2-(2-([3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

20 (1S*,2S*,4S*) -2-(2-([3-(4,6-bis-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S*,2S*,4S*) -2-[2-([3-[4-(2-metoxi-etoxi) -1H-benzoimi-dazol-2-il] -propil] -metil-amino) -etil] -5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

25 (1S*,2S*,4S*) -2-(2-([3-(4,5-dimetoxi-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S) -2-(2-([3-(4,5-dimetoxi-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

5 (1S*,5S*,6S*) -6-(2-([3-(7-metoxi-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -8-fenil-biciclo [3.2.2]non-8-en-6-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R) -2-(2-([3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S*,2S*,4S*) -2-(2-{metil-[3-(4-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S*,5S*,6S*) -6-(2-([3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -8-fenil-biciclo[3.2.2] non-8-en-6-il éster de ácido isobutírico;

20 (1S,2S,4S) -2-(2-([3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S*,2S*,4S*) -2-(2-{metil-[3-(4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-il) -propil] -amino} -etil) -5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S*,2S*,4S*) -2-[2-([3-[5-(2-metoxi-fenil) -1H-imidazol-2-il] -propil] -metil-amino) -etil] -5-fenil-

- biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1R*,2R*,4R*,5R*) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
- 5 biciclo[2.2.2]oct-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1R*,2R*,4R*,5S*) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
- biciclo[2.2.2]oct-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1S,4S,5R) -5-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
 10 metil-amino} -etil) -2-fenil-2-aza-biciclo[2.2.2]oct-5-
 il éster de ácido isobutírico;
 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
 il éster de ácido isobutírico;
- 15 (1R*,2R*,4R*,5R*) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -5-metoxi-5-fenil-biciclo
 [2.2.2]oct-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1R*,2S*,4R*,5S*) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -5-metoxi-5-fenil-biciclo
- 20 [2.2.2]oct-2-il éster de ácido isobutírico;
 (1R*,2R*,4R*,5R*) -5-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -3'H-
 spiro(biciclo[2.2.2]oc-tano-2,1'-isobenzofuran) -5-il
 éster de ácido isobutírico;
- 25 (1R*,2S*,4R*,5R*) -5-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -3'H-
 spiro(biciclo[2.2.2]oc-tano-2,1'-isobenzofuran) -5-il
 éster de ácido isobutírico;

em que os primeiros 57 compostos da lista anterior constituem uma sub-concretização particular.

A configuração relativa de estereoisômeros é assinalada como se segue: por exemplo, (1R*,2R*,4R*) -
 5 2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino}
 -etil) -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol de-
 nomina-se

(1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-
 10 5-en-2-ol,

(1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
 metil-amino} -etil) -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-
 5-en-2-ol,

ou misturas destes dois enantiômeros.

15 Os compostos das fórmulas (I), (I_P), (I_{E1}) e/ou
 (I_{E2}) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem
 ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de
 composições farmacêuticas para administração entérica
 ou parenteral.

20 A produção das composições farmacêuticas pode
 ser realizada de uma maneira que será familiar para
 qualquer pessoa versada na técnica (vide, por exemplo,
 Remington, *The Science e Practice of Pharmacy*, 21st E-
 dition **2005**, Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing"
 25 [published by Lippincott Williams & Wilkins]) ao traze-
 rem-se os compostos descritos da fórmula (I) ou seus
 sais farmaceuticamente aceitáveis, opcionalmente em
 combinação com outras substâncias terapeuticamente va-

liosas, para uma forma de administração galênica em conjunto com materiais carreadores sólidos ou líquidos, terapeuticamente compatíveis, inertes, não tóxicos, adequados e, se desejado, com adjuvantes farmacêuticos usuais.

Os compostos da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos, são de utilidade na preparação de um medicamento:

- Para o tratamento ou prevenção de angina estável crônica, hipertensão, isquemia (renal e cardíaca), arritmias cardíacas, que inclui fibrilação atrial, hipertrofia cardíaca, ou deficiência cardíaca congestiva.

Os compostos da fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos, são ainda também de utilidade na preparação de um medicamento para os seguintes grupos de enfermidades isoladamente ou em qualquer combinação:

- para o tratamento de enfermidades renais, diabetes e suas complicações, hiperaldosteronismo, epilepsia, dor neuropática, ou câncer em seres humanos e outros mamíferos;
- para o uso como agente anti-fibrilatório, agente antiarrítmico, agente anti-aterosclerótico, aditivo de soluções cardioplégicas, passagens auxiliares pulmonares, auxiliares da terapia trombolítica, como agente antiagregante, ou como agente para o tratamento de angina instável;

- para o tratamento ou profilaxia de hipertensão, especialmente hipertensão de veia porta, hipertensão subordinada ao tratamento com eritropoietina e hipertensão de baixa renina;
- 5 • para o uso em enfermidades hipóxicas ou isquêmicas, ou como agente anti-isquêmico para o tratamento, por exemplo, de isquemia cardíaca, renal e cerebral e reperfusão (por exemplo, que ocorre depois de cirurgia de desvio cardiopulmonar), espasmo de vasos co-
10 ronais e cerebrais e assemelhados, terapia para enfermidades vasculares periféricas (por exemplo, doença de Raynaud, claudicação intermitente, doença de Takayashus), enfermidade das células foicinhas, incluindo iniciação e/ou evolução da crise de dor;
- 15 • para o tratamento ou profilaxia de distúrbios relacionados com função das células renal, glomerular e mesangial, incluindo deficiência renal crônica e aguda, nefropatia diabética, nefropatia induzida por hipertensão, lesão glomerular, dano renal relacionado com idade ou diálise, nefrosclerose, nefrotoxicidade relacionada com agente de formação de imagem e
20 contraste e com ciclosporina, isquemia renal, refluxo vesicoureteral primário, ou glomeruloesclerose;
- para o uso em terapia para infarto do miocárdio,
25 tratamento de hipertrofia cardíaca e hipertensão pulmonar primária e secundária, terapia para deficiência cardíaca congestiva, incluindo inibição de fibrose, inibição de dilatação ventricular esquerda,

remodelação e disfunção, ou restenose em seguida a angioplastia ou *stenting*;

- para o tratamento de endotoxemia ou choque de endotoxina, ou choque hemorrágico;
- 5 • para o tratamento de disfunção sexual tanto em homens (disfunção erétil, por exemplo, devido a diabetes mellitus, lesão do cordão espinal, prostatectomia radical, etiologia psicogênica e outras causas) quanto em mulheres pelo aperfeiçoamento do fluxo
- 10 sanguíneo para a genitália, especialmente para o corpo cavernoso;
- para a prevenção e/ou redução de câncer ou dano de órgão extremo associada com a proliferação de células;
- 15 • para terapia de distúrbios metabólicos ou enfermidades inflamatórias crônicas, diabetes mellitus dependente de insulina e não dependente de insulina e suas complicações (por exemplo, neuropatia, retinopatia), hiperaldosteronismo, remodelagem óssea, psoríase, artrite, artrite reumatóide, sarcoidose osteoartrite, ou dermatite eczematosa;
- 20 • para o tratamento de hepatotoxicidade e falência repentina, enfermidade e lesão do fígado prematura e adiantada, incluindo complicação concomitante (por
- 25 exemplo, hepatotoxicidade, fibrose, cirrose), consequências prejudiciais de tumores, tais como hipertensão resultante de hemangiopericitoma, enfermidades espáticas do trato urinário e/ou bexiga, síndro-

me hepato-renal, enfermidades imunológicas envolvendo vasculite, tais como lúpus, esclerose sistêmica, crioglobulinemia mista, fibrose associada com disfunção renal e hepatotoxicidade;

- 5 • para o uso em enfermidades gastrintestinais, tais como colite ulcerosa, doença de Crohn, lesão da mucosa gástrica, enfermidade do intestino inflamatória de úlcera e enfermidade do intestino isquêmica, enfermidades da vesícula biliar ou baseadas em conduto
- 10 biliar, tais como colangite, pancreatite, regulação do crescimento das células, hipertrofia prostática benigna, ou transplante, ou para o uso como agente anti-diarréico;
- para o tratamento de distúrbios envolvendo bronco-
- 15 constricção ou distúrbios de inflamação crônica ou aguda, tais como enfermidade pulmonar obstrutiva e síndrome de sofrimento adulto;
- para o alívio de dor incluindo dor neuropática, dor periférica e dor associada com câncer, tal como dos
- 20 associada com câncer de próstata ou câncer ósseo;
- para o tratamento de distúrbios vasculares do sistema nervoso central tais como acesso, ataques isquêmicos transitórios, enxaqueca e hemorragia subaracnóide, distúrbios comportamentais do sistema nervoso
- 25 central, tratamento de demência incluindo demência de Alzheimer, demência senil e demência vascular, epilepsia, ou distúrbios do sono; ou
- para a redução da morbidez e/ou da mortalidade geral

como um resultado das utilidades mencionadas anteriormente.

A presente invenção também se refere a um método para a prevenção ou tratamento de uma enfermidade ou
5 distúrbio mencionado neste contexto que compreende administrar a um paciente uma quantidade farmacologicamente ativa de um composto da fórmula (I).

Além disso, os compostos da fórmula (I) também podem ser usados favoravelmente em combinação com um ou
10 mais agentes selecionados a partir de agentes de diminuição de lipídios, tais como estatinas, anticoagulantes tais como cumarinas, agentes antitrombóticos tais como clopidogrel, bloqueadores- β , e outros agentes cardioprotetores.

Também, quaisquer referências indicadas para os
15 compostos da fórmula (I) (seja para os compostos propriamente ditos, seus sais, composições que contêm os compostos ou seus sais, usos dos compostos ou seus sais, e assim por diante) aplicam-se *mutatis mutandis* aos compostos da fórmulas (I_P), (I_{E1}), e/ou (I_{E2}) e vice
20 versa.

Preparação dos compostos da fórmula (I):

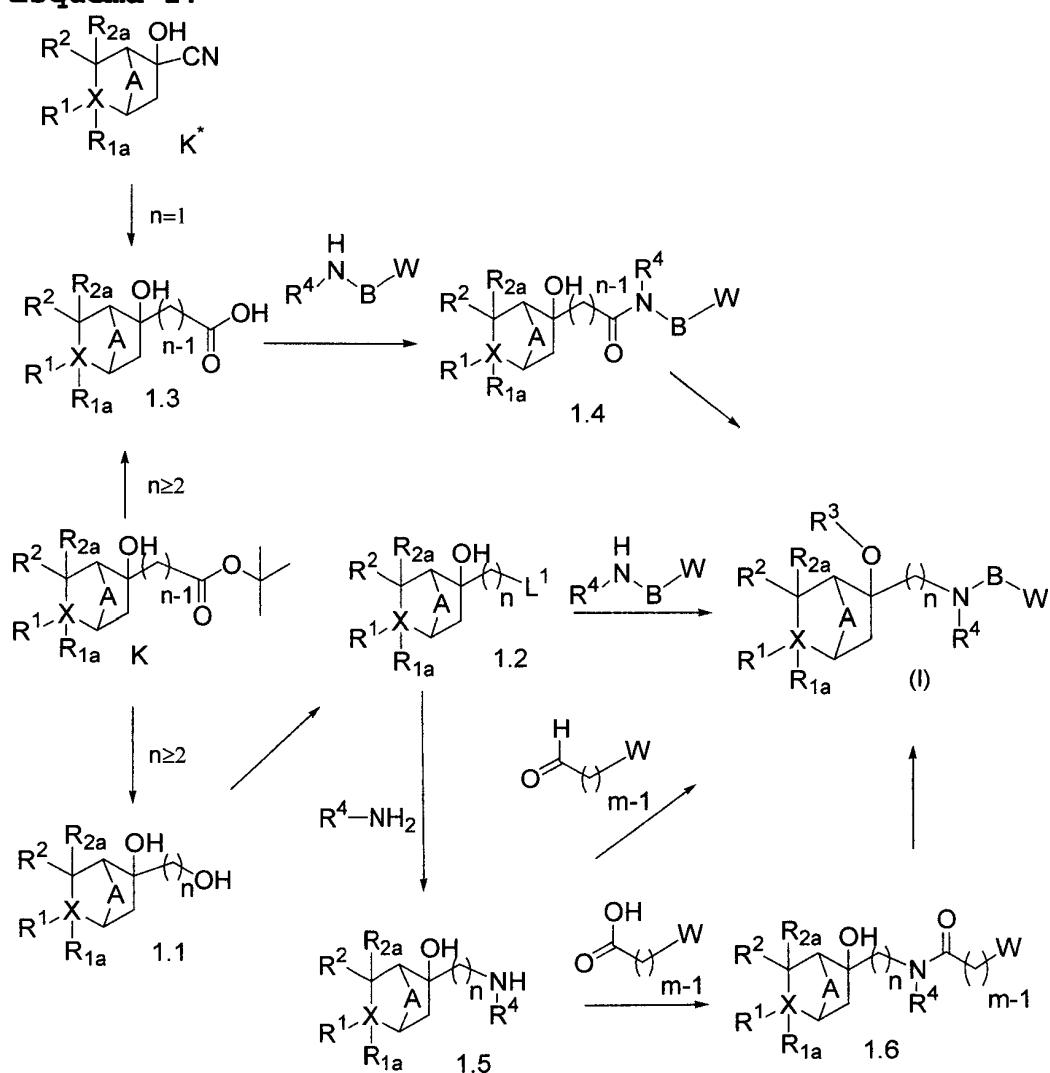
Outro aspecto da invenção é um processo para a preparação dos compostos das fórmulas (I), (I_{E1}), e/ou
25 (I_{E2}) da presente invenção. Os compostos obtidos também podem ser convertidos nos seus sais farmacologicamente aceitáveis de uma maneira por si conhecida.

De uma maneira geral, todas as transformações

químicas podem ser realizadas de acordo com metodologias padrão amplamente conhecidas tais como descritas na literatura ou tais como descritas nos procedimentos como sumariados nos Esquemas 1 até 8 adiante. Se não estiver indicado de outro modo, os grupos genéricos ou inteiros W, R¹, R^{1a}, R², R^{2a}, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², A, B, p, m e n são tais como definidos para a fórmula (I). Outras abreviaturas usadas são definidas na seção experimental. Em alguns casos os grupos genéricos W, R¹, R², R³, R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, ou R¹² poderão ser incompatíveis com o conjunto ilustrado nos esquemas adiante e deste modo irão requerer o uso de grupos de proteção (PG). O uso de grupos de proteção é amplamente conhecido na técnica (vide, por exemplo, "Protective Groups in organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para os propósitos desta discussão, supor-se-á que tais grupos de proteção quando necessários estão em seu lugar.

Os compostos da fórmula (I) são preparados seguindo-se os procedimentos salientados no Esquema 1 adiante. O intermediário chave K é reduzido para o correspondente diol 1.1 utilizando-se reagentes de redução padrão e condições tais como LiAlH₄ e solventes tais como Et₂O ou THF, preferentemente sob temperaturas entre -20°C até temperatura ambiente. O grupo de álcool primário em 1.1 é transformado em um grupo retirante L¹ do composto 1.2, em que L¹ é OTs, OMs, OTf, Cl ou Br, utilizando-se métodos bem conhecidos tais como Ts-Cl na

presença de bases tais como NEt_3 , DMAP, e em um solvente adequado tal como tolueno. O tratamento de 1.2 com a amina apropriada $\text{R}^4\text{-NHB-W}$ na presença de uma base não nuclear tal como DIPEA sob temperaturas entre rt e 110°C proporciona os compostos da fórmula (I) em que R^3 representa H.

Esquema 1:

Alternativamente, os compostos da fórmula (I) em que R^3 representa H podem ser preparados por saponificação do éster K utilizando-se condições básicas pa-

drão, tais como LiOH ou NaOH em solventes tais como etanol, metanol, THF ou água sob rt, ou condições ácidas padrão tais como HCl ou TFA aq. em solventes tais como etanol, metanol, THF, DCM, ou água sob rt para proporcionar os derivados ácidos 1.3, em que $n \geq 2$. Partindo-se de nitrila K* uma hidrólise sob condições ácidas padrão proporciona acesso ao ácido 1.3 em que $n=1$. O ácido 1.3 é então acoplado com amina $R^4\text{-NH-B-W}$ para proporcionar os derivados de amida 1.4 utilizando-se reagentes de acoplamento padrão tais como EDC, HOBT ou PyBOP na presença de uma base tal como NEt_3 ou DIPEA e em solventes tais como THF, DCM ou DMF, preferentemente sob rt. A amida 1.4 é então reduzida para proporcionar os compostos desejados da fórmula (I) em que R^3 representa H, utilizando-se agentes de redução padrão tais como LiAlH_4 ou Red-Al em solventes adequados, tais como tolueno sob temperaturas entre 0°C e rt.

Em uma variação, os compostos da fórmula (I) em que R^3 representa H podem ser preparados por reação do composto ativado 1.2 com a amina apropriada $R^4\text{-NH}_2$ em um solvente tal como etanol sob temperaturas ligeiramente elevadas (cerca de 40°C) para proporcionar os derivados de amino álcool 1.5. Aaminação redutora de 1.5 utilizando-se o aldeído apropriado $\text{W-(CH}_2\text{)}_{m-1}\text{-CHO}$ sob condições padrão conduz aos compostos da fórmula (I) em que R^3 representa H.

Em outra variação os compostos da fórmula (I) em que R^3 representa H podem ser preparados por acopla-

mento dos derivados de amino álcool 1.5 com o ácido apropriado $W-(CH_2)_{m-1}-COOH$ para proporcionar derivados de amida 1.6 que são então ainda reduzidos para os compostos da fórmula (I) em que R^3 representa H utilizando-se as mesmas condições descritas anteriormente.

Os álcoois da fórmula (I) em que R^3 representa H podem ser acilados utilizando-se reagentes padrão tais como cloretos ácidos, anidridos ácidos, cloroformatos, isocianatos, ou carbamoilcloretos, se necessário na presença de um ácido de Lewis tal como $MgBr_2$, ou na presença de uma base tal como NEt_3 em solventes inertes tais como DCM ou THF sob temperaturas entre $0^\circ C$ e $65^\circ C$ para proporcionar compostos da fórmula (I) em que R^3 representa $-COR^{31}$.

Os intermediários chave K, em que R^2 é H são preparados acordo com o Esquema 2. A dicetonas 2.1 e cetonas mono protegidas 2.2 podem ser preparadas acordo com procedimentos conhecidos (Can. J. Chem. **1992**, 70, 974-980, Can. J. Chem. **1968**, 46, 3713-17, J.Org.Chem. **1978**, 43, 4648-4650).

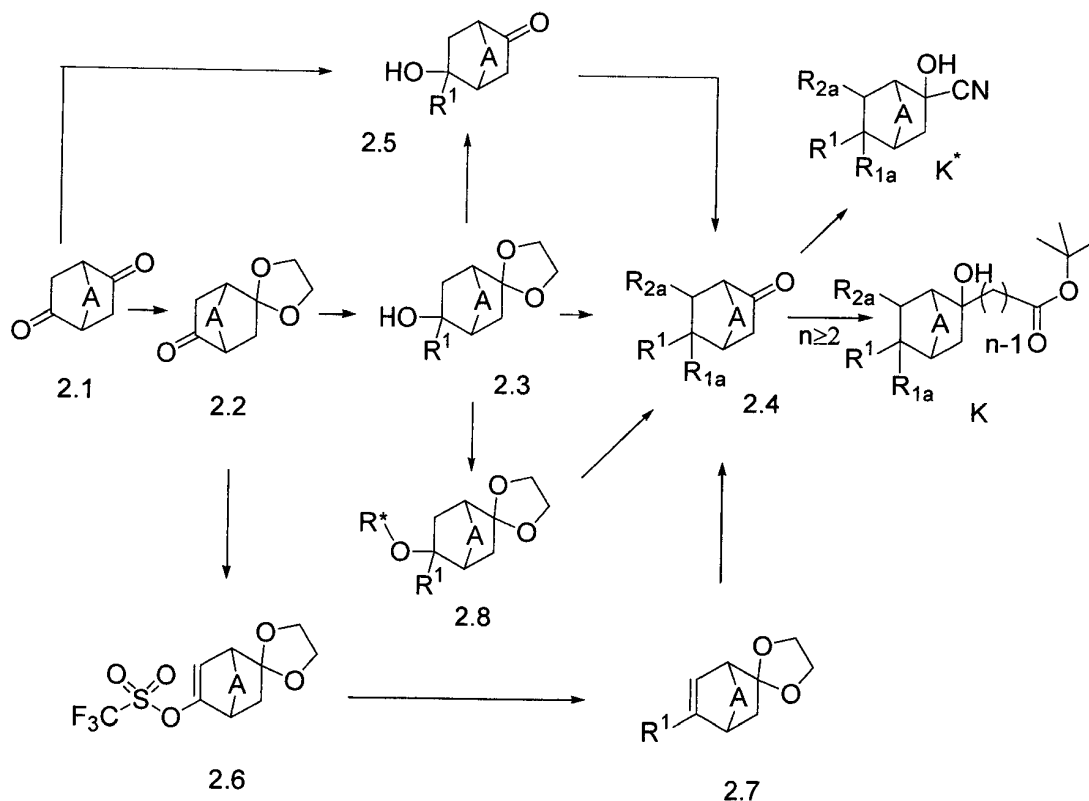
A alquilação da cetona 2.2 com nucleófilos tais como reagentes Grignard ou reagentes litiados (preparados a partir do correspondente composto de bromo com por exemplo, butillítio utilizando-se condições de reação padrão) tais como brometo de fenilmagnésio, 3-litipiridina, álcool de 2-litiobenzila, ou 2-litiotiazol em solventes adequados tais como Et_2O ou THF sob temperaturas entre $-78^\circ C$ e temperatura ambiente

proporciona os álcoois 2.3.

A hidrólise do cetal de derivado de álcool 2.3 e subsequente eliminação de água utilizando-se reagentes de desidratação padrão e procedimentos tais como TsOH em solventes adequados, tais como, acetona preferentemente sob temperatura ambiente conduz à cetona 2.4.

A O-alquilação de álcoois 2.3 com reagentes de alquilação tais como MeI utilizando-se condições padrão proporciona os éteres 2.8 em que R* é alquila(C₁₋₄). Os éteres 2.8 podem ser então transformados na cetona 2.4 sob as mesmas condições que se descreveram anteriormente para os álcoois 2.3.

Esquema 2



Em uma variação, compostos 2.4 em que R^1 e R^{1a} formam em conjunto um grupo 3H-benzofuran-2,2-diil podem ser formados a partir de compostos 2.3, em que R^1 representa 2-hidroximetil-fenila, utilizando-se ácidos tais como TFA em solventes tais como DCM sob temperaturas entre 0°C e rt.

Alternativamente, esta reação de desproteção/eliminação pode ser realizada em duas etapas. O cetil derivado de álcool 2.3 é hidrolisado tal como descrito anteriormente utilizando-se condições práticas tais como TsOH em solventes tais como acetona sob rt para proporcionar o derivado de cetona 2.5. A eliminação de água pode ser realizada utilizando-se condições padrão tal como Ms-Cl na presença de uma base tal como NEt_3 e em solventes adequados tais como DCM sob temperaturas entre 0°C e rt ou utilizando-se o reagente Burgess em solventes adequados, tais como THF, sob temperaturas situadas entre 0°C e rt para conduzir aos derivados de cetona 2.4.

Em outra variação a dicetona 2.1 pode ser alquilada diretamente para derivado de cetona 2.5 por nucleófilos apropriados, tais como reagentes Grignard em solventes padrão, tais como Et_2O ou THF sob temperaturas de cerca de 0°C.

Em uma variação faz-se reagir a cetona 2.2 com um eletrófilo forte, por exemplo, anidrido de ácido trifluorometanossulfônico em um solvente inerte, tal como DCM sob temperaturas de cerca de 0°C até rt para

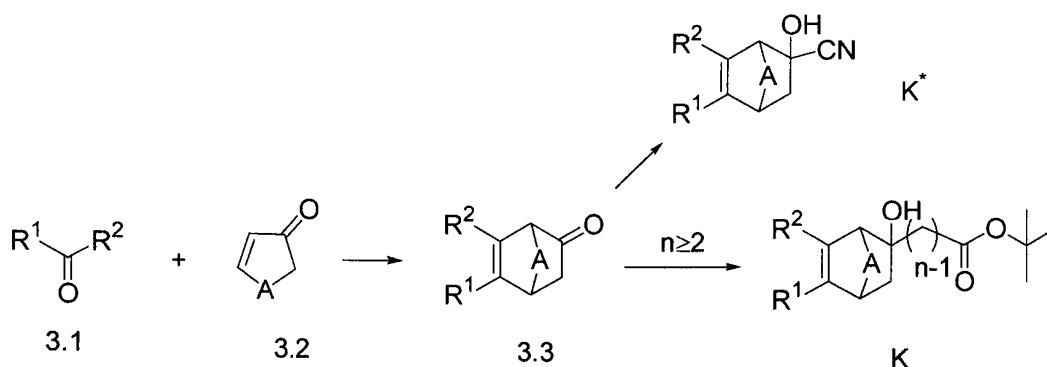
proporcionar 2.6. O derivado de enol 2.6 é então tratado com ácidos organo-borônicos apropriados que são encontrados disponíveis comercialmente ou amplamente conhecidos em solventes adequados tais como DME, na presença de uma base tal como Na_2CO_3 aq. e um catalisador adequado tal como tetraquis-(trifenilfosfina) -paládio para proporcionar o derivado de cetona protegido 2.7. A desproteção de 2.7 utilizando-se condições de hidrólise padrão, tais como TsOH em solventes adequados tais como acetona preferentemente sob rt conduz ao derivado de cetona 2.4.

Os derivados de cetona 2.4 são transformados para os intermediários chave desejados K por adição de nucleófilos tais como reagentes de Grignard ou grupos alquila litiados, tais como terc.-butilacetato litiados (preparados *em situ* utilizando-se bromoacetato de terc.-butila, n-butillítio e DIPA sob temperaturas de -50°C em uma mistura de solventes adequados tais como tolueno-THF ou hexano-THF) sob temperaturas situadas entre -50°C e rt.

Os intermediários chave K^* podem ser formados por meio de hidrocianação de cetona 2.4 sob condições padrão utilizando-se, por exemplo, KCN ou TMSCN em solventes apropriados, tais como MeCN ou DCM sob temperatura ambiente.

Os intermediários chave K, em que R^2 não é H são preparados de acordo com o Esquema 3.

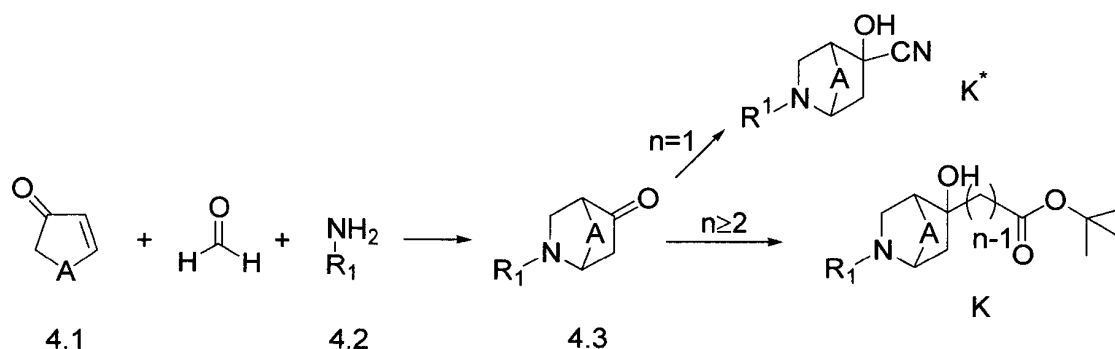
Esquema 3



Faz-se reagir uma mistura da cetona apropriada 3.1, que é encontrada disponível comercialmente ou amplamente conhecida e a cetona disponível comercialmente 3.2 em solventes apropriados, tais como DCM, na presença de um agente de desidratação tal como pentóxido fosforoso e um eletrófilo forte, tal como ácido trifluorometanossulfônico sob temperatura de cerca de 0°C conforme descrito por Jung, Michael E.; Tetrahedron Letters **2005**, 46(30), 5057-5061, para proporcionar o derivado bicíclico 3.3. A alquilação dos derivados de cetona 3.3 utilizando-se métodos análogos aos descritos anteriormente para a alquilação de derivados de cetona 2.4 proporciona os intermediários chave K. A hidrocianação dos derivados de cetona 3.3 utilizando-se métodos análogos àqueles descritos anteriormente para as cetonas 2.4 proporciona intermediários chave K*.

Os intermediários chave K, em que X é N são preparados acordo com o Esquema 4.

Esquema 4



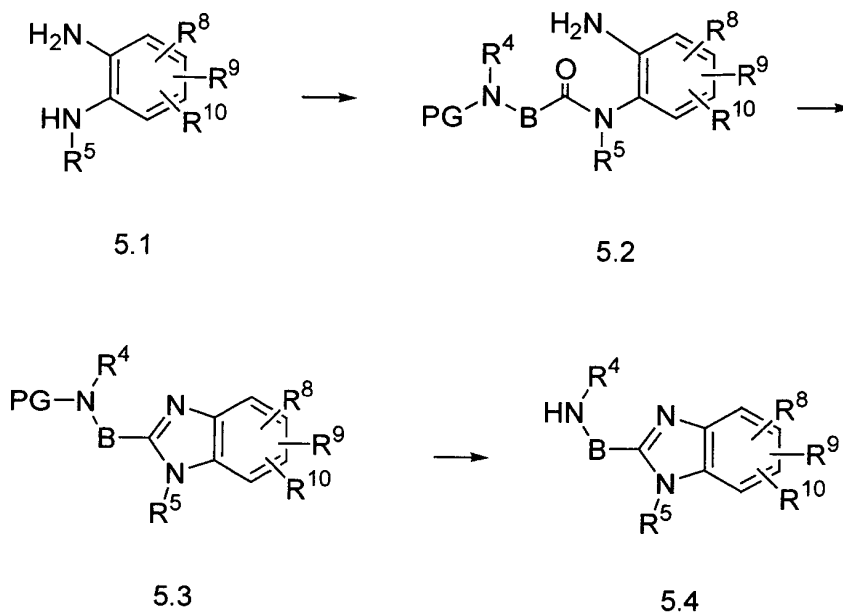
Uma mistura da enona apropriada 4.1, que é encontrada disponível comercialmente ou amplamente conhecida, formaldeído e a amina disponível comercialmente 4.2 é levada a reagir em solventes apropriados, tais como DMSO na presença de uma quantidade catalítica de (S) -prolina sob temperaturas de cerca de rt até 50°C tal como descrito por Sunden, Henrik; Angew. Chem. Int. Ed. **2005**, 44, 4877-4880, para proporcionar o derivado bicíclico 4.3. A alquilação dos derivados de cetona 4.3 utilizando-se métodos análogos àqueles descritos anteriormente para a alquilação dos derivados de cetona 2.4 proporciona os intermediários chave K. A hidrocianação dos derivados de cetona 4.3 utilizando-se métodos análogos àqueles descritos anteriormente para as cetonas 2.4 proporciona os intermediários chave K*.

Os blocos de construção amino R⁴-NH-B-W podem ser preparados acordo com a descrição exposta mais adiante.

No caso onde W representa um grupo benzimidazol a síntese encontra-se descrita em linhas gerais no Esquema 5. Um derivado de dianilina adequadamente substi-

tuído 5.1, que se encontra disponível comercialmente ou sintetizado acordo com os métodos expostos na parte experimental adiante, é acoplado a um derivado de ácido N-alquilamino-alcanóico disponível comercialmente correspondentemente protegido utilizando-se reagentes de acoplamento padrão e condições tais como EDC/HOBt na presença de uma base tal como NEt_3 , em solventes tais como THF sob rt para proporcionar os derivados de anilina 5.2. Aquecimento de 5.2, preferentemente sob condições de microondas até cerca de 150°C , puro ou em solventes apropriados tais como tolueno ou ácido acético conduz aos derivados de benzimidazol aminoalquila 5.3 protegidos. Opcionalmente, no caso de R^5 ser alquila, o substituinte pode ser introduzido utilizando-se reações padrão, tais como alquilação com um halogeneto de alquila apropriado na presença de uma base, tal como NaH ou K_2CO_3 em um solvente, tal como acetona, DMF ou THF sob temperaturas de cerca de 0°C . Desproteção utilizando-se reagentes de desproteção padrão e procedimentos conhecidos daqueles versados na técnica (hidrogênio para PG = Cbz, TFA ou HCl para PG = BOC) proporciona os derivados de benzimidazol aminoalquila 5.4 desejados.

Esquema 5



No caso em que W representa um grupo arila ou heteroarila os blocos de construção requeridos R^4 -NH-B-W, $\text{CHO}-(\text{CH}_2)_{m-1}$ -W e $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{m-1}$ -W encontram-se disponíveis comercialmente, ou sintetizados acordo com métodos amplamente conhecidos ou por meio dos métodos descritos adiante.

Substituintes apropriados em W sendo um grupo arila ou heteroarila podem ser introduzidos ao proteger-se primeiro o grupo amino de R^4 -NH-B-W com grupos de N-proteção padrão tais como BOC ou Cbz antes de introduzir os correspondentes substituintes aplicando-se química padrão descrita na literatura e conhecida daqueles versados na técnica. A desproteção do nitrogênio tal como descrita anteriormente conduz ao R^4 -NH-B-W desejado.

Outros caminhos sintéticos para os amino derivados da fórmula R^4 -NH-B-W estão expostos no Esquema 6

adiante. No Esquema 6, R representa alquila, L^2 representa O-Tf, Cl ou Br, e o anel A que representa W sendo um grupo arila ou heteroarila.

Em uma variação os substituintes apropriados em W sendo um grupo arila ou heteroarila podem ser introduzidos pela aplicação das mesmas modificações de substituintes descritas anteriormente para os ésteres correspondentes 6.1 dos compostos da fórmula $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{m-1}-\text{W}$. Saponificação subsequente do éster, reação do ácido resultante com $\text{R}^4\text{-NH}_2$ para proporcionar a correspondente amida seguida por redução utilizando-se procedimentos padrão proporciona as correspondentes aminas $\text{R}^4\text{-NH}-(\text{CH}_2)_m\text{-W}$. Em outra variação, os substituintes apropriados em W podem ser introduzidos pela aplicação das mesmas modificações de substituintes descritas anteriormente para os aldeídos da fórmula $\text{CHO}-(\text{CH}_2)_{m-1}\text{-W}$. A aminação redutora subsequente com $\text{R}^4\text{-NH}_2$ utilizando-se procedimentos padrão proporciona as correspondentes aminas $\text{R}^4\text{-NH}-(\text{CH}_2)_m\text{-W}$. As aminas da fórmula $\text{R}^4\text{-NH}_2$ encontram-se disponíveis comercialmente.

Em uma variação os derivados ácidos $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_2\text{-W}$, em que $m = 3$ e W representa um grupo arila ou heteroarila, são preparados pela reação dos derivados de arila- ou heteroarila 6.2 com ésteres de ácido acrílico na presença de catalisadores de paládio, ligantes de fosfina (por exemplo, acetato de paládio acetato, trimetoxifosfina) na presença de uma base, tal como DIPEA em solventes, tais como DMF seguida por hidrogena-

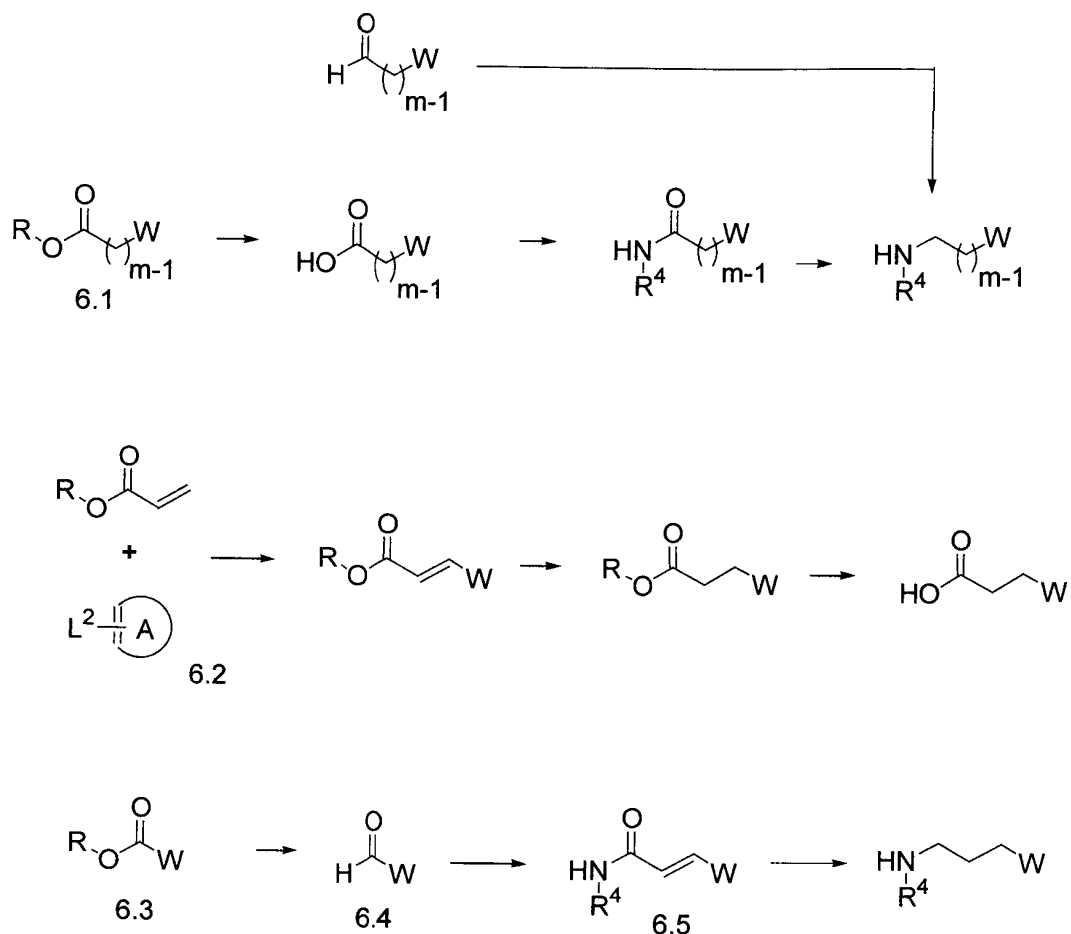
ção na presença de um catalisador de paládio e clivagem de éster padrão (TFA para *terc.*-butila, LiOH em THF-água para metila, etila) tal como se encontra ilustrado no Esquema 6.

5 No caso em que R^4 representa alquila o substituinte pode ser introduzido por aplicação de processos aos compostos da fórmula $NH_2-(CH_2)_m-W$ (na ausência ou presença de um grupo de proteção no nitrogênio do grupo amino) conhecidos daqueles versados na técnica, tais
10 como alquilação com um halogeneto de alquila na presença de uma base ou por aminação redutora com um aldeído, ou tratamento com uma nitrila, tal como acetonitrila, na presença de hidrogênio e um catalisador adequado tal como ródio em carbono. Clivagem do grupo de proteção
15 utilizando-se condições padrão conduz aos derivados desejados da fórmula $R^4-NH-B-W$.

 No caso em que m representa o inteiro 3 os compostos da fórmula $R^4-NH-(CH_2)_m-W$ podem ser alternativamente preparados a partir dos ésteres disponíveis comercialmente 6.3 e/ou seus ácidos de origem ou a partir
20 de aldeídos da fórmula 6.4. Os ésteres 6.3 e/ou seus ácidos de origem podem ser transformados para os aldeídos 6.4 utilizando-se técnicas de reação amplamente conhecidas, tais como redução para o álcool utilizando-se
25 reagentes tais como $LiAlH_4$ em solventes tais como THF e subsequente oxidação do álcool para o aldeído de origem da fórmula 6.4 utilizando-se condições de Swern- ou Dess-Martin. A olefinação dos derivados de aldeído 6.4

utilizando-se reagentes de Wittig, que são encontrados disponíveis comercialmente ou sintetizados de acordo com métodos amplamente conhecidos (vide, por exemplo, J. Med. Chem. **2003**, 46, 399), sob condições amplamente conhecidas na técnica conduz seja diretamente ou por intermédio de formação de amida subsequente para amidas não-saturadas 6.5 que podem ser reduzidas para os compostos desejados da fórmula $R^4-NH-(CH_2)_m-W$, em que m representa o inteiro 3, utilizando-se, for exemplo, uma seqüência de hidrogenação da ligação dupla na presença de um catalisador de paládio seguida por redução da amida utilizando-se condições padrão tais como descritas anteriormente.

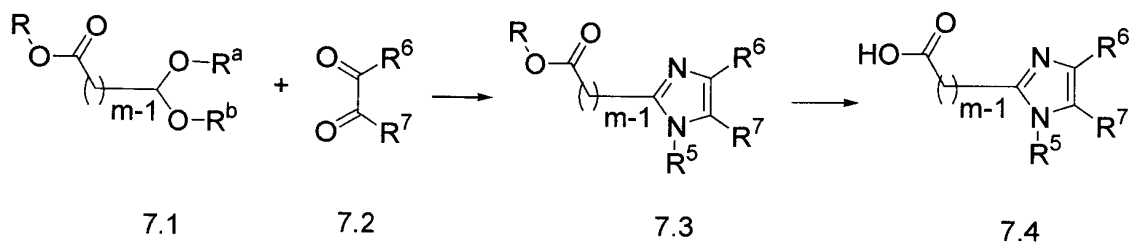
Esquema 6



No caso em que W representa um grupo imidazol
várias sínteses para preparar imidazóis substituídos
5 são conhecidos na literatura e daqueles versados na
técnica (Ksobritzky; Rees. *Comprehensive Heterocyclic
Chemistry*. Vol. 5, p.469-498, **1984**; Grimmett, M. Ross.
Imidazole e Benzimidazole Synthesis. Academic Press,
1997; TL Gilchrist, *Heterocyclic Chemistry*, The Bsobh
10 Press **1985**). Uma variação encontra-se delineada no Es-
quema 7. No Esquema 7, R representa um grupo alquila e
 R^a e R^b representam independentemente etila ou metila,
ou formam em conjunto um ligante de etano-1,2-diil, ou

propano-1,3-diil.

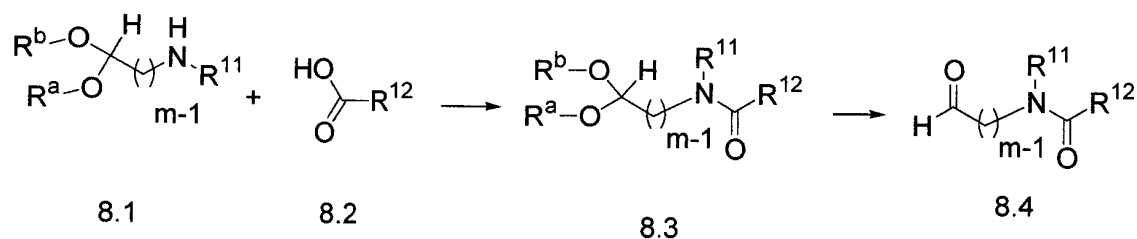
Esquema 7



5 A reação de uma dicetona 7.2 com um acetal-
 éster apropriadamente protegido 7.1 em um solvente pró-
 tico tal como ácido acético e na presença de acetato de
 amônio sob temperaturas de cerca de 100°C durante va-
 rias horas proporciona o derivado de imidazol 7.3 em
 10 que R⁵ é hidrogênio. As dicetonas 7.2 e ésteres 7.1 são
 encontrados disponíveis comercialmente ou amplamente
 conhecidas na técnica. No caso de R⁵ ser alquila, o
 substituinte pode ser introduzido utilizando-se reações
 padrão, tais como alquilação com um halogeneto de al-
 15 quila apropriado na presença de uma base tal como hi-
 dreto de sódio ou K₂CO₃ em solventes tais como acetona,
 DMF ou THF sob cerca de 0°C para proporcionar o cor-
 respondente derivado de imidazol 7.3. A saponificação
 do grupo éster em 7.3 utilizando-se métodos descritos
 20 anteriormente conduz ao bloco de construção de imidazol
 desejado 7.4.

Os compostos da fórmula (I) em que W representa
 -N(R¹¹) -CO-R¹² são preferentemente sintetizados utili-
 zando-se o bloco de construção CHO-(CH₂)_{m-1}-W. Os blocos
 25 de construção requeridos podem ser sintetizados tal co-

mo descrito em linhas gerais no Esquema 8 em que R^a e R^b são tais como definidos no Esquema 7 anterior. Um derivado de alquilamina disponível comercialmente 8.1 é acoplado ao ácido apropriado 8.2, que se encontra disponível comercialmente, utilizando-se reagentes de acoplamento de amida padrão, tais como EDC/HOBt na presença de uma base tal como NEt₃, em solventes tais como THF sob rt para proporcionarem o derivado de amida 8.3. A hidrólise do acetal utilizando-se condições ácidas padrão tais como TsOH em acetona sob rt conduz ao aldeído desejado 8.4.

Esquema 8

Sempre que os compostos da fórmula (I) são obtidos na forma de misturas de enantiômeros, os enantiômeros podem ser separados utilizando-se métodos conhecidos daqueles versados na técnica: por exemplo, pela formação e separação de sais diastereoméricos ou por HPLC sobre uma fase estacionária quiral, tal como uma coluna Regis Whelk-O1(R,R) (10μm), uma coluna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm), ou uma coluna Daicel Chiral-Pak IA (10 μm) ou AD-H (5μm). Condições típicas de HPLC quiral são uma mistura isocrática de eluente A (EtOH, na presença ou ausência de uma amina tal como trietilamina, dietilamina) e eluente B (hexano), sob uma taxa

de fluxo de 0,8 até 150 ml/min.

PARTE EXPERIMENTAL

Os exemplos seguintes ilustram a invenção, mas não limitam o seu escopo em hipótese alguma.

5 Todas as temperaturas são estabelecidas em °C. Os compostos são caracterizados por ¹H-NMR (400 MHz) ou ¹³C-NMR (100 MHz) (Bruker; os desvios químicos são dados em ppm em relação ao solvente usado; multiplicidades: s = simples, d = dupla, t = tripla, q = quarteto, 10 p = pêntupla, hex = hexeto, hept = hepteto, m = múltipla, br = ampla; as constantes de acoplamento são dadas em Hz); por LC-MS (Finnigan Navigator com HP 1100 Binary Pump e DAD, coluna: 4,6x50 mm, Zorbax SB-AQ, 5 µm, 120 Å, gradiente: 5-95% acetonitrila em água, 1 min, 15 com 0,04% ácido trifluoroacético, fluxo: 4,5 ml/min), t_R é dado em min; por TLC (TLC-placas a partir de Merck, Silica gel 60 F₂₅₄); ou por ponto de fusão. Os compostos são purificados por HPLC de preparação (coluna: X-terra RP18, 50x19 mm, 5 µm, gradiente: 10-95% a- 20 cetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) ou por cromatografia de coluna em gel de sílica. Os racematos podem ser separados nos seus enantiômeros por H-PLC de preparação (condições preferidas: Daicel, ChiralCel OD 20x250 mm, 10 µm, 4% de etanol em hexano, 25 fluxo 10-20 ml/min).

Abreviaturas: (quando usadas neste contexto ou na descrição exposta anteriormente):

aq. aquoso

	Ac	acetil	
	AcOH	ácido acético	
	anh.	anídrico	
	BOC	terc.-butoxicarbonila	
5	BSA	albumina de soro bovino	
	Bu	butila	
	Cbz	benziloxicarbonila	
	CC	cromatografia de coluna em gel de síli- ca	
10	reagente Burgess	hidróxido de (metoxicarbonil- sulfamoil) trietilamônio	
	d	dia(s)	
	DCM	diclorometano	
	dil.	diluído	
15	DIPA	diisopropilamina	
	DIPEA	diisopropil-etilamina, base de Hünig, etil-diisopropilamina	
	DMAP	dimetilaminopiridina	
	DME	dimetoxietano	
20	DMF	dimetilformamida	
	DMSO	dimetilsulfóxido	
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino-κP) ferroceno	
	EDC	N-(3-dimetilaminopropil) -N' - etilcarbodiimida	
25	eq.	equivalente(s)	
	Et	etila	
	EtOAc	acetate de etila	
	EtOH	etanol	

	Et ₂ O	dietil éter
	h	hora(s)
	HSOBU	hexafluorofosfato de (O-(7-
5		azabenzotriazol-1-il) -1,1,3,3-
		tetrametil-urônio
	Hept	heptano
	Hex	hexano
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografia líquida de alto desempe-
10		nho
	LC-MS	cromatografia líquida - espectrometria
		de massa
	Me	metila
	MeCN	acetonitrila
15	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
	Ms	metanossulfonila
	NaOAc	acetato de s[ódio
	NEt ₃	triethylamina
20	OAc	O-acetil, acetato
	Pd/C	paládio em carbono
	prep.	preparação
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-
		oxi-tris-pirrolidino-fosfônio
25	sat.	saturado
	SEM	2-(trimetilsilila)etoximetila
	terc.-	terciário (terc.-butila = t-butila = bu-
		tila terciária)

	Tf	trifluorometanossulfonila
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetraidrofurano
	TLC	cromatografia de camada fina
5	TMS	trimetilsilila
	Red-Al	hidreto de sodium-bis(2-metoxietoxi) alumínio
	Rh/C	ródio em carbono
	rt	temperatura ambiente
10	t_R	tempo de retenção
	Ts	<i>para</i> -toluenossulfonila
	TsOH	ácido <i>para</i> -toluenossulfônico

Preparação de intermediários

15 Procedimentos gerais para a preparação de intermediários chave K:

Intermediários chave K1A até K10B que são derivados biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il ou biciclo[3.2.2]non-8-en-6-il são obtidos na forma de uma mistura entre o

20 racemato principal que tem a configuração relativa (R^*, R^*, R^*) (isto é, a ligação $-(CH_2)_p-$ da metade de cicloexeno é *cis* para o grupo $-OR^3$ sendo hidroxila) e o racemato menor tendo a configuração relativa (R^*, S^*, R^*) ou (R^*, R^*, S^*), respectivamente (isto é, a ligação -

25 $(CH_2)_p-$, em que p representa 2 ou 3, respectivamente, da metade cicloexeno é *trans* para o grupo $-OR^3$ sendo hidroxila). Os racematos principal e o secundário podem ser separados como descrito para o intermediário chave

K1A no procedimento A1.5. Se não for estabelecido de outro modo, somente o racemato principal é isolado e usado na preparação dos exemplos adiante.

K1A: Éster terc.-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -
 5 **(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -**
acético

K1A.1 (Procedimento A1.1): rac-(1R*,4R*) -
Biciclo[2.2.2] octano-2,5-diona

Misturaram-se 25 ml de 2-(trimetilsililoxi) -
 10 1,3-cicloexadieno e 13 ml de α -acetoxiacrilonitrila e
 aqueceram-se sob 150°C em um vaso fechado durante 22 h.
 O óleo viscoso cor de laranja escuro obtido foi dissol-
 vido em 200 ml de MeOH. Depois de adição gota a gota de
 uma solução de 2,2 g de metóxido de sódio em 150 ml de
 15 MeOH a mistura de reação foi submetida a agitação du-
 rante 3 h sob rt, vazada em gelo/água e extraída com
 DCM. As fases orgânicas foram concentradas in vacuo e o
 resíduo bruto foi purificado por CC com EtOAc-Hept
 (1:2) para proporcionar 7,9 g de rac-(1R*,4R*) -
 20 biciclo[2.2.2]octano-2,5-diona.

LC-MS: $t_R = 0,44$ min.

K1A.2 (Procedimento A1.2): rac-(1R*,4R*) -
Espiro[biciclo [2.2.2]octano-2,2'-[1,3]dioxolan] -5-ona

A 4,0 g de rac-(1R*,4R*) -biciclo[2.2.2]octano-
 25 2,5-diona (intermediário K1A.1), dissolvidos em 120 ml
 de tolueno, adicionaram-se 1,7 ml de etileno glicol e
 0,27 g de TsOH e a solução foi aquecida sob agitação
 vigorosa para refluxo durante 3,5 h. A mistura de rea-

ção foi refrigerada para a rt, resfriada rapidamente com NaHCO₃ saturado aq., extraída com Et₂O, e a fase orgânica foi evaporada. O produto bruto foi purificado por CC com Hex-EtOAc (7:3) para proporcionar 2,41 g de
 5 rac-(1R*,4R*) -espiro[biciclo[2.2.2]octano-2,2'-[1,3]dioxolan] -5-ona na forma de um óleo amarelo.

LC-MS: t_R = 0,64 min; $[M+H+CH_3CN]^+$: 224,35.

K1A.3 (Procedimento A1.3): Mistura de rac-(7R*,8R*,10R*) e rac-(7R*,8S*,10R*) -7,10-(1,2-Etilen) -8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol
 10

A uma solução de 2,41 g de rac-(1R*,4R*) -espiro[biciclo[2.2.2]octano-2,2'-[1,3]dioxolan] -5-ona (intermediário K1A.2) em 80 ml Et₂O, adicionou-se gota a gota 14,5 ml de solução de brometo de fenilmagnésio
 15 (1M em Et₂O) durante 10 min. A mistura de reação foi submetida a agitação durante 4 h sob rt. Então, a mistura foi resfriada rapidamente cuidadosamente com gelo, adicionaram-se 8 ml 2N HCl e as fases foram separadas. A fase orgânica foi evaporada e o produto bruto foi pu-
 20 rificado por CC com Hept-EtOAc (7:3) para proporcionar 0,37 g de 7,10-(1,2-etilen) -8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol na forma de um óleo incolor. (a separação dos diastereômeros por CC é possível, mas foi realizada somente se estabelecida).

25 LC-MS: t_R = 0,84 min; $[M-H_2O+H]^+$: 243,34.

K1A.4 (Procedimento A1.4): rac-(1R*,4R*) -5-Fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona

A uma solução de 540 mg de 7,10-(1,2-etilen) -

8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol (intermediário K1A.3) em 20 ml de acetona adicionaram-se 200 mg de TsOH e então a mistura foi submetida a agitação durante 2 dias sob rt. A mistura de reação foi resfriada rapidamente com NaHCO₃ aq.saturado, extraída com EtOAC e a fase orgânica foi evaporada. O produto bruto foi purificado por CC com Hept-EtOAC (7:3) para proporcionar 0,34 g de rac-(1R*,4R*) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona na forma de um óleo incolor.

10 LC-MS: $t_R = 0,93$ min; $[M+H+CH_3CN]^+$: 240,11.

K1A.5 (Procedimento A1.5): éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-Hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético e éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,2S*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético

A uma solução de 0,51 ml de DIPA em 0,5 ml de THF adicionaram-se gota a gota 2,2 ml de *n*-butilítio (1,6M em hexano) sob -20°C. Depois de 10 min, adicionaram-se 0,5 ml de tolueno e a solução foi submetida a agitação durante 30 min. A mistura foi refrigerada para a -50°C, adicionaram-se 0,73 ml de acetato de *terc*-butila e continuou-se com agitação durante 1 h sob -50°C. Então adicionaram-se 0,32 g de rac-(1R*,4R*) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona (intermediário K1A.4) dissolvido em 1 ml de THF e a solução foi submetida a agitação sob -50 até -20°C durante 2,5 h. A mistura de reação foi vazada em gelo/HCl aq., a fase orgânica foi separada, lavada e evaporada. O produto de re-

ação bruto foi purificado por CC com Hept-EtOAc (9:1) para proporcionar 0,30 g do racemato principal, éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético, na forma
 5 de um sólido branco e 0,07 g do racemato secundário, éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,2S*,4R*) -2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético, na forma de um óleo incolor.

LC-MS (racemato principal): $t_R = 1,06$ min; $[M-(CH_3)_3-H_2O+H]^+$: 241,11.

LC-MS (racemato secundário): $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+$: 315,18.

K1A.6: Éster *terc*-butílico de ácido (1S,2S,4S) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético e
 15 éster *terc*-butílico de ácido (1R,2R,4R) -(2-Hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético

Separou-se éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-Hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético nos respectivos enantiômeros utilizando-se HPLC quiral prep. (coluna: Dagelol ChiralPak AD-H, 20x250 mm, 5 μ m; Hex/ EtOH 95:5, fluxo 16 ml/min).

HPLC analítico quiral (Dagelol ChiralPak AD-H, 4,6x250 mm, 5 μ m; Hex/ EtOH 95:5, fluxo 0,8 ml/min):

25 Enantiômero A: $t_R = 6,70$ min.

Enantiômero B: $t_R = 7,93$ min.

K1B: Éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-(3-metoxifenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-

il) -acético

Sintetizado em analogia a K1A a partir de rac-
(1R*,4R*) -biciclo[2.2.2]octano-2,5-diona utilizando-se
um reagente Grignard recém preparado a partir do 3-
5 bromoanisol e Mg na etapa A1.3.

LC-MS (racemato principal): $t_R = 1,06$ min; $[M-(CH_3)_3-H_2O+H]^+$: 271,31.

**K1C: Éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -
(5-(2,6-dimetil-fenil) -2-hidroxi-biciclo[2.2.2]oct-5-
10 en-2-il) -acético**

Sintetizado em analogia a K1A a partir de rac-
(1R*,4R*) -biciclo[2.2.2]octano-2,5-diona utilizando-se
brometo de 2,6-dimetil-fenilmagnésio na etapa A1.3.

LC-MS (racemato principal): $t_R = 1,12$ min; $[M-(CH_3)_3-H_2O+H]^+$: 269,42.
15

**K1D: Éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -
(2-Hidroxi-5-tiofen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -
acético**

Sintetizado em analogia a K1A a partir de rac-
20 (1R*,4R*) -biciclo[2.2.2]octano-2,5-diona utilizando-se
brometo de tiofen-2-il-magnésio na etapa A1.3.

LC-MS (racemato principal): $t_R = 1,05$ min; $[M-(CH_3)_3-H_2O+H]^+$: 247,32

**K2A: Éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -
25 (2-hidroxi-5-(4-metoxi-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-
2-il) -acético**

K2A.1 (Procedimento A1.6): Mistura de rac-(1R*,4R*,5R*)
e rac-(1R*,4R*,5S*) -(5-Hidroxi-5-(4-metoxi-fenil)) -

bi-ciclo[2.2.2]octan-2-ona

A uma solução de 2,11 g de rac-(1R*,4R*) -
 biciclo[2.2.2]octano-2,5-diona (intermediário K1A.1) em
 80 ml de Et₂O adicionou-se sucessivamente 33,6 ml de
 5 solução de brometo de 4-metoxifenilmagnésio (0,5M em
 THF) sob 0°C e a mistura foi submetida a agitação du-
 rante 85 min. sob 0°C. A mistura de reação foi resfria-
 da rapidamente com gelo-água, acidulada com aq. HCl, e
 extraída com Et₂O. A fase orgânica foi concentrada em
 10 vácuo para proporcionar 3,03 g do produto do título na
 forma de um óleo incolor, que foi encaixado diretamente
 na etapa de desidratação seguinte sem qualquer outra
 caracterização.

K2A.2 (Procedimento A1.7): rac-(1R*,4R*) -5-(4-Metoxi-
 15 fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona

Adicionaram-se 3,03 g de 5-hidroxi-5-(4-metoxi-
 fenil) -biciclo[2.2.2]octan-2-ona bruto (intermediário
 K2A.1) em 100 ml de acetona, adicionaram-se 2,90 g de
 TsOH e a mistura foi submetida a agitação sob rt duran-
 20 te a noite. então a mistura de reação foi diluída com
 EtOAc, a fase orgânica lavada com NaHCO₃ aq. sat. e e-
 vaporada. O material bruto foi purificado por CC com
 Hep-EtOAc (20:1) para proporcionar 2,36 g de rac-
 (1R*,4R*) -5-(4-metoxi-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-
 25 2-ona.

LC-MS: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 229,36$.

K2A.3: Éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -
(2-hidroxi-5-(4-metoxi-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-

2-il) -acético

Preparado a partir do rac-(1R*,4R*) -5-(4-metoxi-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona (intermediário K2A. 2) utilizando-se o procedimento A1.5.

- 5 LC-MS (racemato principal): $t_R = 1,06$ min; $[M-(CH_3)_3-H_2O+H]^+$: 271,39.

K2B: Éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) - (2-hidroxi-5-(2-metoxi-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético

- 10 Preparado em analogia ao intermediário K2A utilizando-se brometo de 2-metoxifenilmagnésio no procedimento A1.6.

LC-MS (racemato principal): $t_R = 1,07$ min; $[M-H_2O+H]^+$: 327,49

- 15 **K2C: Éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) - (2-Hidroxi-5-(2-metil-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético**

- 20 Preparado em analogia ao intermediário K2A utilizando-se brometo de 4-metoxifenilmagnésio no procedimento A1.6.

LC-MS (racemato principal): $t_R = 1,09$ min; $[M-(CH_3)_3-H_2O+H]^+$: 255,24.

- 25 **K2D: Éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) - (2-hidroxi-5-(3-metil-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético**

Preparado em analogia ao intermediário K2A utilizando-se brometo de 3-metilfenilmagnésio no procedimento A1.6.

LC-MS (racemato principal): $t_R = 1,09$ min; $[M-H_2O+H]^+$: 311,39.

K2E: Éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) - (2-Hidroxi-5-(4-metil-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético

Preparado em analogia ao intermediário K2A utilizando-se brometo de 4-metilfenilmagnésio no procedimento A1.6.

LC-MS (racemato principal): $t_R = 1,10$ min; $[M-H_2O+H]^+$: 311,46

K2F: Éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) - (5-(3-Fluoro-fenil) -2-hidroxi-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético

Preparado em analogia ao intermediário K2A utilizando-se brometo de 3-fluorofenilmagnésio no procedimento A1.6.

LC-MS (racemato principal): $t_R = 1,09$ min; $[M+H]^+$: 333,19.

K2G: Éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) - (5-(4-Fluoro-fenil) -2-hidroxi-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético

Preparado em analogia ao intermediário K2A utilizando-se brometo de 4-fluorofenilmagnésio no procedimento A1.6.

LC-MS (racemato principal): $t_R = 1,07$ min; $[M-H_2O+H]^+$: 315,32.

K2H: Éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,5R*,6R*) - (6-Hidroxi-8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-il) -

acético

Preparado a partir do rac-(1R*,5R*) -
biciclo[3.2.2]nonana-6,8-diona (sintetizado de acordo
com procedimentos conhecidos: Can.J.Chem. 1968, 46,
5 3713-3717) em analogia ao intermediário K2A utilizando-
se brometo de fenilmagnésio no procedimento A1.6.

LC-MS (racemato principal): $t_R = 1,11$ min; $[M-(CH_3)_3-H_2O+H]^+$: 254,02.

**K3A: Éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -
10 (2-hidroxi-5-piridin-3-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)
-acético**

K3A.1 (Procedimento A1.8): Mistura de rac-(7R*,8R*,
10R*) e rac-(7R*,8S*,10R*) -7,10-(1,2-Etilen) -8-
piridin-3-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol

15 A uma solução de 3,56 ml n-BuLi (1,6M em hexa-
nos) em 7 ml Et₂O adicionou-se gota a gota uma solução
de 0,55 ml 3-bromopiridina em 7 ml de Et₂O sob -72°C. A
suspensão obtida foi submetida a agitação durante 30
min sob a mesma temperatura antes de adicionar-se 0,70
20 g de rac-(1R*,4R*) -espiro[biciclo[2.2.2]octano-2,2'-
[1,3]dioxolan] -5-ona (intermediário KA1.2) em 6 ml
Et₂O. A mistura de reação foi submetida a agitação du-
rante 3 h sob -60°C e então vazada em uma mistura de
solução de NH₄Cl sat./gelo. A fase aquosa foi extraída
25 com DCM, as fases orgânicas combinadas foram lavadas
com NaHCO₃ aq. sat., submetidas a secagem sobre MgSO₄ e
então concentradas *in vacuo* para proporcionarem 1,1 g
de 7,10-(1,2-etilen) -8-piridin-3-il-1,4-dioxa-espiro

[4.5]decan-8-ol bruto na forma de um óleo amarelo.

LC-MS: $t_R = 0,52$ min; $[M+H]^+$: 262,38.

K3A.2 (Procedimento A1.9): Mistura de rac-(1R*,4R*,5R*)
e rac-(1R*,4R*,5S*) -5-Hidroxi-5-piridin-3-il-biciclo
5 [2.2.2]octan-2-ona

A uma solução de 0,99 g de 7,10-(1,2-etilen) -
8-piridin-3-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol (inter-
mediário KA3.1) em 20 ml acetona adicionou-se 2,16 g de
TsOH e a mistura foi submetida a agitação durante a
10 noite sob rt. A reação foi resfriada rapidamente pela
adição de solução de NaHCO_3 sat. aq. O pH foi ajustado
para 10 mediante utilização de 1M NaOH. A mistura foi
extraída com EtOAc, a fase orgânica foi lavada com sal-
moura, submetida a secagem sobre MgSO_4 e concentrada *in*
15 *vacuo* para obter-se 0,98 g de 5-hidroxi-5-piridin-3-il-
biciclo[2.2.2]octan-2-ona bruto na forma de um óleo a-
marelo.

LC-MS: $t_R = 0,37$ min; $[M+H]^+$: 218,34.

K3A.3 (Procedimento A1.10): rac-(1R*,4R*) -5-Piridin-3-
20 il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona

A uma solução de 0,5 g de 5-hidroxi-5-piridin-
3-il-biciclo[2.2.2]octan-2-ona bruto (intermediário
K3A.2) em 20 ml DCM adicionaram-se 84 mg de DMAP e 1,6
ml de NEt_3 . A mistura foi refrigerada para 0°C antes de
25 se adicionar 0,53 ml de mesilcloreto gota a gota. A
suspensão resultante foi submetida a agitação sob 0°C
durante 1 h e então durante a noite sob rt. A reação
foi resfriada rapidamente pela adição de solução de

NaHCO₃ sat. aq. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas a secagem sobre MgSO₄ e concentradas *in vacuo*. Purificação por CC (EtOAc) proporcionou 0,27 g
 5 de rac-(1R*,4R*) -5-piridin-3-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona na forma de um óleo amarelo.

LC-MS: t_R = 0,51 min; $[M+H]^+$: 200,30.

K3A.4: Éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -
(2-hidroxi-5-piridin-3-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)
 10 -acético

Preparado utilizando-se o procedimento A1.5 a partir de rac-(1R*,4R*) -5-piridin-3-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona (intermediário K3A.3).

LC-MS (racemato principal): t_R = 0,71 min; $[M+H]^+$:
 15 316,50.

K4A: Éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -
(2-Hidroxi-5-tiazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -
acético

K4A.1: Mistura de rac-(7R*,8R*,10R*) e rac-(7R*,8S*,
 20 10R*) -7,10-(1,2-Etilen) -8-tiazol-1,4-dioxa-
espiro[4.5] decan-8-ol

Em analogia ao procedimento A1.8, dissolveu-se 0,228 ml de tiazol em THF anh. (7,4 ml) sob argônio e a mistura foi refrigerada para -78°C. Adicionaram-se
 25 1,85 ml de uma solução de n-BuLi (1,6 M em hexanos) gota a gota durante 10 min. A mistura de reação cor de laranja pálido resultante foi submetida a agitação durante 1h sob -78°C. Adicionaram-se gota a gota 450 mg

de rac-(1R*,4R*) -espiro[biciclo[2.2.2]octano-2,2'-
[1,3] dioxo-lan] -5-ona em THF (5 ml) sob -78°C e a
mistura de reação foi submetida a agitação durante 5 h
permitindo-se que a temperatura aumentasse para a tem-
5 peratura ambiente. A reação foi resfriada rapidamente
com NH₄Cl sat.e extraída com DCM. A fase orgânica foi
lavada com água e salmoura, submetida a secagem sobre
Na₂SO₄ anh.e concentrada *in vacuo* para proporcionar 576
mg de 7,10-(1,2-etilen) -8-tiazol-1,4-dioxa-
10 espiro[4.5]decan-8-ol na forma de um óleo amarelo.

LC-MS: t_R = 0,69/0,71 min; [M+H]⁺: 268,37.

K4A.2: Mistura de rac-(1R*,4R*,5R*) e rac-(1R*,4R*,
5S*) -5-Hidroxi-5-tiazol-2-il-biciclo[2.2.2]octan-2-ona

Preparados a partir do 7,10-(1,2-etilen) -8-
15 tiazol-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol em analogia ao
procedimento A1.9.

LC-MS: t_R = 0,62/0,63 min; [M+H]⁺: 224,29.

K4A.3 (Procedimento A1.11): rac-(1R*,4R*) -5-Tiazol-2-
il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona

20 Dissolveram-se 806 mg de 5-hidroxi-5-tiazol-2-
il-biciclo[2.2.2]octan-2-ona em THF (7,2 ml) e adicio-
naram-se 2,58 g do reagente de Burgess por partes sob
0°C. O banho de gelo foi removido e a mistura de reação
foi submetida a agitação sob rt durante 4 h, então res-
25 friada rapidamente com água fria e extraída com DCM. A
fase orgânica foi lavada com água e salmoura, submetida
a secagem sobre Na₂SO₄ anh., filtrada e concentrada *in
vacuo*. O material bruto foi purificado por CC utilizan-

do-se EtOAc/heptano (1/2) como eluente para proporcionar 412 mg de rac-(1R*,4R*) -5-tiazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona na forma de um óleo amarelado.

LC-MS: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+$: 206,25.

- 5 K4A.4: Éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) - (2-hidroxi-5-tiazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) - acético

Preparado a partir do rac-(1R*,4R*) -5-tiazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona (intermediário K4A.3) em analogia ao procedimento A1.5.

LC-MS (racemato principal): $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+$: 322,39.

- 15 **K4B: Éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) - (2-hidroxi-5-oxazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) - acético**

K4B.1: Mistura de rac-(7R*,8R*,10R*) e rac-(7R*,8S*,10R*) -7,10-(1,2-Etilen) -8-oxazol-1,4-dioxaspiro[4.5] decan-8-ol

Em analogia ao procedimento A1.8, dissolveram-se 264 mg de oxazol em THF anh. (8.5 ml) sob argônio e adicionaram-se 3,8 ml de uma solução de complexo BH_3 -THF (1M em THF) sob rt. A mistura foi submetida a agitação durante 3h sob rt e refrigerada para $-78^\circ C$. Adicionaram-se 2,2 ml de uma solução de n-BuLi (1,6 M em hexanos) gota a gota durante 5 min. A mistura de reação amarelo escuro resultante foi submetida a agitação durante 1h sob $-78^\circ C$ e adicionaram-se 536 mg de rac-(1R*,4R*) -espiro[biciclo[2.2.2]octano-2,2'-[1,3]dioxo-

lan] -5-ona em THF (6,6 ml) gota a gota sob -78°C e a mistura de reação foi submetida a agitação durante a noite permitindo-se que a temperatura aumentasse para a temperatura ambiente. A reação foi resfriada rapidamente com NH₄Cl sat.e extraída com DCM. A fase orgânica
 5 foi submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anh.e concentrada *in vacuo* para proporcionar 698 mg de 7,10-(1,2-etilen) -8-oxazol-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol bruto na forma de um sólido amarelado.

10 LC-MS: $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+$: 252,32.

K4B.2: Éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) - (2-hidroxi-5-oxazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) - acético

Preparado em analogia ao intermediário K3A utilizando-se 7,10-(1,2-etilen) -8-oxazol-1,4-dioxa-espiro
 15 [4.5]decan-8-ol no procedimento A1.9.

LC-MS (racemato principal): $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+$: 306,40

K5A: Éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) - (2-hidroxi-5-naftalen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético

20 K5A.1 (Procedimento A1.12): (1R*,4R*) -5-oxo-biciclo [2.2.2]oct-2-en-2-il éster de ácido rac-trifluorometanossulfônico

25 A uma solução de 0,8 g de rac-(1R*,4R*) - espiro[biciclo[2.2.2]octano-2,2'-[1,3]dioxolan] -5-ona (A1.2) e 3,16 g de 2,5-di-terc.-butil-4-metilpiridina em 25 ml de DCM, adicionou-se 1,1 ml de anidrido de á-

cido trifluorometanossulfônico sob 0°C. Depois de agitação durante 2 h sob 0°C e sob rt durante a noite a mistura de reação foi filtrada e o solvente foi evaporado para proporcionar (1R*,4R*) -5-oxo-biciclo[2.2.2]oct-2-en-2-il éster de ácido rac-trifluoro-metanossulfônico. O material bruto foi usado sem purificação.

¹H-NMR (CDCl₃): 6,02 (dd, 1H); 3,93 (m, 4H); 2,79 (m, 2H); 1,98 (m, 2H); 1,81 (dd, 1H); 1,68 (m, 2H); 1,32 (m, 1H).

K5A.2 (Procedimento A1.13): rac-(6R*,9R*) -6,9-(1,2-Etilen) -8-(2-naftil) -1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-eno

A uma solução de 0,42 g de (1R*,4R*) -5-oxo-biciclo[2.2.2]oct-2-en-2-il éster de ácido rac-trifluoro-metanossulfônico bruto em 6 ml de DME adicionaram-se 0,58 g de ácido 2-naftaleno borônico e 0,75 ml de Na₂CO₃ aq. 2M e a mistura foi lavada com N₂. Então, adicionaram-se 0,15 g de tetraquis-(trifenilfosfin) -paládio e a mistura foi aquecida em um vaso fechado até 80°C durante a noite. A mistura negra bruta foi diluída com DCM, lavada com água, submetida a secagem sobre Mg-SO₄ e concentrada *in vacuo*. Purificação por CC com Hept to Hept-EtOAc (7:3) proporcionou 0,095 g de rac-(6R*,9R*) -6,9-(1,2-etilen) -8-(2-naftil) -1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-eno na forma de um óleo amarelo.

LC-MS: t_R = 1,06 min; [M+H]⁺: 293,29.

K5A.2: rac-(1R*,4R*) -5-Naftalen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona

Preparado a partir do rac-(6R*,9R*) -6,9-(1,2-etilen) -8-(2-naftil) -1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-eno utilizando-se o procedimento A1.4.

LC-MS: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+$: 249,40

- 5 K5A.3: Éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) - (2-hidroxi-5-naftalen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético

Preparado utilizando-se o procedimento A1.5 a partir de rac-(1R*,4R*) -5-naftalen-2-il-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ona.

LC-MS (racemato principal): $t_R = 1,12$ min; $[M-(CH_3)_3-H_2O+H]^+$: 291,40

- 15 **K6A: Éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) - (2-hidroxi-6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético**

K6A.1: rac-(1R*,4R*) -6-Metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct -5-en-2-ona

Preparado utilizando-se o método descrito em Jung, Michael E.; Tetrahedron Letters **2005**, 46(30), 5057-5061. A uma suspensão de 2,8 g de pentóxido fosforoso em 30 ml DCM anh.adicionaram-se 6,1 ml de 2-hexanona seguidos por 14,4 ml de 2-cicloexen-1-ona sob rt. A suspensão foi refrigerada para 0°C com um banho de gelo antes de se adicionarem cuidadosamente 13 ml de ácido trifluorometanossulfônico. A mistura de reação foi aquecida para rt e então aqueceu-se sob 40°C durante a noite. Adicionaram-se 27 ml de NEt_3 gota a gota sob 0°C, a mistura foi submetida a agitação sob rt du-

rante 10 min e então evaporada para secagem. Purificação por CC com EtOAc-Hept (25:75) proporcionou 3,37 g de rac-(1R*,4R*) -6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona na forma de um óleo castanho.

5 LC-MS: $t_R = 0,98$ min; $[M+H+CH_3CN]^+$: 220,31

K6A.2: Éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) - (2-hidroxi-6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético

Preparado utilizando-se o procedimento A1.5 a partir de rac-(1R*,4R*) -6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ona.

LC-MS (racemato principal): $t_R = 1,12$ min; $[M+H]^+$: 295,38

K6B: Éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) - (2-Hidroxi-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético

K6B.1: rac-(1R*,4R*) -5-Metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona:

A uma suspensão de 0,5 g de pentóxido fosforoso em 30 ml de DCM anh. adicionaram-se 1,3 ml de propiofenona seguido por 2,9 ml de 2-cicloexen-1-ona sob rt. A suspensão foi refrigerada para 0°C com um banho de gelo antes de se adicionarem cuidadosamente 2,6 ml de ácido trifluorometanossulfônico. A mistura de reação foi aquecida para rt e então aqueceu-se sob 40°C durante a noite. Adicionaram-se gota a gota 5,4 ml de NEt₃ sob 0°C, a mistura foi submetida a agitação sob rt durante 10 min e então evaporada para secagem. Purificação por

CC com EtOAc-Hept (2:8) proporcionou 1,2 g de rac-(1R*,4R*) -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona na forma de um óleo amarelo.

LC-MS: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+$: 213,09

- 5 K6B.2: Éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) - (2-Hidroxi-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético e éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,2S*,4R*) - (2-Hidroxi-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il) -acético

- 10 Preparado utilizando-se o procedimento A1.5 a partir de rac-(1R*,4R*) -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ona.

LC-MS (racemato principal): $t_R = 1,11$ min; $[M+H]^+$: 329,36

- 15 LC-MS (racemato secundário): $t_R = 1,10$ min; $[M+H]^+$: 329,34

K6C: Éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,3R*,4R*) - 1,2,3,4,9,10-hexaidro-3-hidroxi-1,4-etanofenantren-3-il-acético

- 20 K6C.1: rac-(1R*,4R*) -1,2,3,4,9,10-Hexaidro-3-oxo-1,4-etanofenantreno:

A uma suspensão de 1,9 g de pentóxido fosforoso em 50 ml de DCM anh. adicionaram-se 4,5 ml de alfa tetralona seguido por 9,9 ml de 2-cicloexen-1-ona sob rt.

- 25 A suspensão foi refrigerada para 0°C com um banho de gelo antes de se adicionarem cuidadosamente 9,0 ml de ácido trifluorometanossulfônico. A mistura de reação foi aquecida para rt e então aqueceu-se sob 40°C duran-

te a noite. Adicionaram-se 18,5 ml de NEt_3 gota a gota sob 0°C , a mistura foi submetida a agitação sob rt durante 10 min e então evaporada para secagem. Purificação por CC com EtOAc-Hept (2:8) proporcionou 3,9 g de
 5 rac-(1R*,4R*) -1,2,3,4,9,10-hexaidro-3-oxo-1,4-etanofenantreno na forma de um óleo amarelo.

LC-MS: $t_R = 1,00$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 225,10

K6C.2: Éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,3R*,4R*) -1,2,3,4,9,10-hexaidro-3-hidroxi-1,4-etanofenantren-3-ilacético
 10

Preparado utilizando-se o procedimento A1.5 a partir de rac-(1R*,4R*) -1,2,3,4,9,10-hexaidro-3-oxo-1,4-etanofenantreno.

LC-MS (racemato principal): $t_R = 1,12$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$:
 15 341,12

K7A: Éster terc-butílico de ácido ((1S,4S) -(5RS) -5-hidroxi-2-fenil-2-aza-biciclo[2.2.2]oct-5-il) -acético

K7A.1: (1S,4S) -2-Fenil-2-aza-biciclo[2.2.2]octan-5-ona

Preparado utilizando-se o método descrito em
 20 Sunden, Henrik, Angew. Chem. Int. Ed. **2005**, 44, 4877-4880:

A uma solução de 2,4 ml de formaldeído (36,5% em água), 3,1 ml de anilina e 1,0 g de (S) -prolina em 125 ml de DMSO adicionaram-se 6,0 ml de 2-cicloexen-1-
 25 ona. A mistura foi submetida a agitação durante 72h sob rt, resfriada rapidamente com água e extraída com tolueno. A fase orgânica foi submetida a secagem sobre Na_2SO_4 anh. e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi

purificado por CC utilizando-se EtOAc/heptano 1/5 até 1/3 para proporcionar 1,1 g de (1S,4S) -2-fenil-2-aza-biciclo[2.2.2]octan-5-ona na forma de um óleo amarelo.

LC-MS: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+$: 202,32.

- 5 K7A.2: Éster *terc*-butílico de ácido ((1S,4S) -(5RS) -5-hidroxi-2-fenil-2-aza-biciclo[2.2.2]oct-5-il) -acético

Preparado utilizando-se o procedimento A1.5 a partir de (1S,4S) -2-fenil-2-aza-biciclo[2.2.2]octan-5-ona, exceto que os diastereoisômeros não foram separados.

LC-MS (os dois diastereoisômeros): $t_R = 0,90/0,99$ min; $[M+H]^+$: 318,48.

K8A: Éster *terc*-butílico de ácido *rac*-((1R*,2R*,4R*) -2-hidroxi-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético

- 15 K8A.1 : *rac*-(1R*,4R*) -Biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona

Aqueceu-se uma mistura de 7,0 g de α -acetoxiacrilonitrila e 3,2 g de 1,3-cicloexadieno em um tubo de microondas fechado sob 90°C durante 24 h. O óleo castanho obtido foi coletado em DCM e evaporado. A

20 mistura bruta foi lavada sobre um chumaço de Celite (2 cm) utilizando-se 300 ml de Hept-EtOAc (9:1) e então concentrada *in vacuo*. O óleo amarelo foi redissolvido em 10 ml de DMSO e adicionaram-se cuidadosamente 3,2 g de KOH, dissolvido em 5 ml de água. A mistura negra re-

25 sultante foi submetida a agitação durante 2 d sob rt, diluída com água e extraída 3 vezes com Hept. As fases orgânicas combinadas foram lavadas 3 vezes com salmoura, submetidas a secagem sobre Na₂SO₄ e concentradas *in*

vacuo para obter-se 1,0 g de rac-(1R*,4R*) -
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona na forma de um sólido de
cor bege.

¹H-NMR (CDCl₃): 6,42 (m, 1H); 6,18 (m, 1H); 3,08 (m,
5 1H); 2,96 (m, 1H); 1,80 - 1,40 (m, 6H).

K8A.2: Éster *terc*-butílico de ácido rac-((1R*,2R*,4R*)
-2-hidroxi-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético

Preparado a partir do rac-(1R*,4R*) -
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona (intermediário K8A.1) uti-
10 lizando-se o procedimento A1.5.

¹H-NMR (DMSO) (racemato principal): 6,16 (t, 2H); 4,44
(s, 1H); 2,41 (m, 1H); 2,15 (s, 2H); 2,05 (m, 1H); 1,49
(m, 3H); 1,36 (s, 9H); 1,30 (m, 1H); 1,11 (m, 1H); 0,89
(m, 1H).

15 **K9A: Éster *terc*-butílico de ácido rac-((1R*,2R*,4R*,
5R*) -2-hidroxi-5-metoxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-2-
il) -acético**

K9A.1 (Procedimento A1.14): rac-(7R*,8R*,10R*) -8-
Metoxi -7,10-(1,2-etilen) -8-fenil-1,4-dioxa-
20 espiro[4.5]decano

A uma solução de 267 mg de rac-(7R*,8R*,10R*) -
7,10-(1,2-etilen) -8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-
8-ol (intermediário K1A.3, isômero secundário) em 8 ml
THF adicionaram-se 123 mg de NaH (60%) seguidos por
25 0,19 ml de MeI sob 0°C. Removeu-se o banho de gelo de-
pois de 10 min e prosseguiu-se com a agitação durante a
noite sob rt. A mistura de reação foi resfriada rapida-
mente com água, extraída com EtOAc, submetida a secagem

sobre MgSO_4 e concentrada *in vacuo* para proporcionar 0,32 mg de rac-(7R*,8R*,10R*) -8-metoxi-7,10-(1,2-etilen) -8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano na forma de um óleo amarelo.

5 LC-MS: $t_R = 0,98$ min; $[\text{M}-\text{MeOH}+\text{H}]^+$: 243,40

K9A.2: rac-(1R*,4R*,5R*) - 5-Metoxi-5-fenil-biciclo
[2.2.2]octan-2-ona

Preparado a partir do rac-(7R*,8R*,10R*) -8-metoxi-7,10-(1,2-etilen) -8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4.5]
10 decano (intermediário K9A.1) utilizando-se o procedimento A1.4.

LC-MS: $t_R = 0,91$ min; $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$: 272,39

K9A.3: Éster *terc*-butílico de ácido rac-
((1R*,2R*,4R*,5R*) -2-hidroxi-5-metoxi-5-fenil-
15 biciclo[2.2.2]oct-2-il) -acético

Preparado a partir do rac-(7R*,8R*,10R*) -8-metoxi-7,10-(1,2-etilen) -8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4.5]
decano (intermediário K9A.2) utilizando-se o procedimento A1.5.

20 LC-MS (racemato principal): $t_R = 1,07$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 347,54.

**K9B: Éster *terc*-butílico de ácido rac-
((1R*,2R*,4R*,5S*) -2-hidroxi-5-metoxi-5-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-2-il) -acético**

25 Preparado em analogia ao intermediário K9A utilizando-se rac-(7R*,8S*,10R*) -7,10-(1,2-etilen) -8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ol (intermediário K1A.3, isômero principal) no procedimento A1.14.

LC-MS (racemato principal): $t_R = 1,06$ min; $[M-MeOH+H]^+$: 315,45.

K9C: Éster *terc*-butílico de ácido rac-((1R*,2S*,4R*,5S*) -2-hidroxi-5-metoxi-5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-2-il) -acético

Preparado em analogia ao intermediário K9A utilizando-se rac-(7R*,8S*,10R*) -7,10-(1,2-etilen) -8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ol (intermediário K1A.3, principal isômero) no procedimento A1.14.

10 LC-MS (racemato secundário): $t_R = 1,06$ min; $[M-MeOH-H_2O+H]^+$: 297,46.

K10A: Éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*,5R*) -5-hidroxi-(3'H-espiro(biciclo[2.2.2]octano-2,1'-iatenzofuran) -5-il) -acético

15 K10A.1: rac-(7R*,8R*,10R*) -7,10-(1,2-etilen) -8-(2-hidroximetil-fenil) -1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ol e rac-(7R*,8S*,10R*) -7,10-(1,2-etilen) -8-(2-hidroximetil-fenil) -1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ol

A uma solução de 7,20 g de álcool 2-bromobenzílico em 75 ml de THF anh. adicionaram-se gota a gota sob -78°C 36,3 ml de n-butilítio (1,6M em hexano). Depois de submetida a agitação durante 30 min sob e mesma temperatura adicionou-se uma solução de 2,30 g de rac-(1R*,4R*) -espiro[biciclo[2.2.2]octano-2,2'-[1,2] dioxolan] -5-ona (intermediário K1A.2) em 25 ml THF anh. e continuou-se com a agitação durante 2,5 h no banho de refrigeração. A mistura de reação foi resfriada rapidamente com NH_4Cl sat. aq., extraída com EtOAc,

- submetida a secagem sobre MgSO_4 e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por CC com Hept-EtOAc (1:1) para proporcionar 0,66 g do racemato secundário, rac-(7R*,8R*,10R*) -7,10-(1,2-etilen) -8-(2-hidroximetil-fenil) -1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ol, na forma de um óleo amarelo e 1,74 g do racemato principal, rac-(7R*,8S*,10R*) -7,10-(1,2-etilen) -8-(2-hidroximetil-fenil) -1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ol, na forma de um óleo amarelo.
- 10 LC-MS (racemato secundário): $t_R = 0.76$ min; $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$: 273.39.
- LC-MS (racemato principal): $t_R = 0.79$ min; $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$: 273.40.
- K10A.2 (Procedimento A1.15): rac-(1R*,2R*,4R*) -3'H-espiro(biciclo[2.2.2]octan-2,1'-iatenzofuran) -5-ona
- 15 A uma solução de 0,72 g de rac-(7R*,8R*,10R*) -7,10-(1,2-etilen) -8-(2-hidroximetil-fenil) -1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ol (intermediário K10A.1, racemato secundário) em 7 ml DCM adicionou-se 1,0 ml de TFA sob
- 20 0°C. A mistura de reação foi submetida a agitação durante a noite sob rt e então concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por CC com Hept-EtOAc (9:1) para proporcionar 0,30 g de rac-(1R*,2R*,4R*) -3'H-espiro(biciclo[2.2.2]octan-2,1'-iatenzofuran) -5-
- 25 ona na forma de um sólido branco.
- LC-MS: $t_R = 0.89$ min; $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$: 270,41.
- K10A.3: Éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*,5R*) -5-hidroxi-(3'H-espiro(biciclo[2.2.2]

octano-2,1'-iatenzofuran) -5-il) -acético

Preparado a partir do rac-(1R*,2R*,4R*) -3'H-espiro(biciclo[2.2.2]octan-2,1'-iatenzofuran) -5-ona (intermediário K10A.2) utilizando-se o procedimento
5 A1.5.

LC-MS: $t_R = 1,06$ min; $[M+H]^+$: 345,66.

K10B: Éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2S*,4R*,5R*) -5-hidroxi-(3'H-espiro(biciclo[2.2.2]octano-2,1'-iatenzofuran) -5-il) -acético

10 Preparado em analogia ao intermediário K10A utilizando-se rac-(7R*,8S*,10R*) -7,10-(1,2-etilen) -8-(2-hidroximetil-fenil) -1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ol (intermediário K10A.1, principal isômero) no procedimento A1.15.

15 LC-MS: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+$: 345,54.

Preparação de blocos de construção

BB1. [3-(5,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina

BB1.1 Éster terc-butílico de ácido [3-(2-Amino-4,5-dimetoxi-fenilcarbamoil) -propil] -metil-carbâmico
20

A uma solução de 0,95 g de ácido 4-(benziloxicarbonil-metil-amino) -butírico em 20 ml de THF adicionaram-se 3,3 ml de DIPEA, 0,61 g de HOBt e 0,86 g EDC. Depois de submetida a agitação durante 5
25 min adicionou-se 1,0 g de diidrocloreto de 4,5-dimetoxi-benzeno-1,2-diamina e a mistura foi submetida a agitação sob rt durante a noite. Adicionou-se solução de NaHCO_3 aq. saturado, as fases foram separadas e a

fase orgânica foi lavadas com salmoura. As fases orgânicas combinadas foram submetidas a secagem sobre MgSO_4 , e concentradas *in vacuo*.

LC-MS: $t_R = 0,73$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 402,56.

5 BB1.2 Éster terc-butílico de ácido [3-(5,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-carbâmico

A uma mistura de éster benzílico de ácido [3-(2-amino-4,5-dimetoxi-fenilcarbamoil) -propil] -metil-carbâmico bruto (obtido a partir de ácido 4-(metilamino)butírico e benzilcloroformato) em 6 ml tolueno adicionaram-se umas poucas gotas de DMF e 358 mg de TsOH e a mistura de reação foi aquecida sob 150°C durante 2 h no microondas. Adicionou-se solução de NaHCO_3 aq.saturado, as fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com salmoura. As fases orgânicas combinadas foram submetidas a secagem sobre MgSO_4 , e concentradas *in vacuo*. Purificação por CC EtOAc-MeOH (95:5) proporcionou 0,65 g de éster benzílico de ácido [3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-carbâmico na forma de um óleo castanho.

LC-MS: $t_R = 0,74$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 384,49.

BB1.3 [3-(5,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina

Evacuou-se 3 vezes uma solução de 0,65 g de éster benzílico de ácido [3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-carbâmico em 10 ml EtOH com N_2 antes de se adicionarem 100 mg de 10%, peso, de Pd/C. A mistura de reação foi então submetida a agitação

sob uma atmosfera de H₂ (balão) sob rt durante a noite. Filtragem sobre um chumaço de celite e lavagem com 100 ml de EtOH proporcionou depois de concentração *in vacuo* 377 mg de [3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -
 5 propil] -metil-amina na forma de um óleo amarelo.

LC-MS: t_R = 0,48 min; [M+H]⁺: 250,20.

De forma análoga ao procedimento descrito para 3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-
 amina, sintetizaram-se os seguintes análogos de benzi-
 10 midazol:

**BB2. [3-(7-Metoxi-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amina**

BB2.1 3-Metoxi-6-metil-benzeno-1,2-diamina

Sintetizou-se 3-metoxi-6-metil-benzeno-1,2-
 15 diamina por suspensão de 3,3 g de 1-metoxi-4-metil-2,3-
 dinitro-benzeno (Can.J.Chem.65,1233-1240, 1987) em 100
 ml EtOH, evacuação 3 vezes com N₂ e adição de 450 mg de
 10%, peso, de Pd/C. A mistura de reação foi submetida a
 agitação sob uma atmosfera de H₂ (balão) durante a noi-
 20 te. Filtragem sobre um chumaço de celite e lavagem com
 100 ml de EtOH proporcionou depois de concentração *in vacuo* 2,2 g de 3-metoxi-6-metil-benzeno-1,2-diamina na
 forma de um óleo castanho.

LC-MS: t_R = 0,45 min; [M+H]⁺: 153,35.

25 BB2.2 [3-(7-Metoxi-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amina

Preparado a partir de 3-metoxi-6-metil-benzeno-
 1,2-diamina em analogia aos métodos descritos para [3-

(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-
amina.

LC-MS: $t_R = 0,52$ min; $[M+H]^+$: 234,18.

**BB3. {3-[4-(terc.-Butil-dimetil-silaniloxi) -1H-
5 benzoimidazol-2-il] -propil} -metil-amina**

**BB3.1 3-(terc.-Butil-dimetil-silaniloxi) -benzeno-
1,2-diamina**

Sintetizou-se 3-(terc.-butil-dimetil-silaniloxi) -benzeno-1,2-diamina mediante dissolução de
10 4,86 g de 2,3-diamino-fenol em 80 ml DCM e adição de
6,5 g de TBDMSCl seguido por 3,2 g de imidazol. Depois
de agitação durante a noite sob rt adicionou-se água, a
fase orgânica foi separada, lavada com NH_4Cl aq. sat. e
submetida a secagem sobre $MgSO_4$. Concentração *in vacuo*
15 proporcionou 9,0 g de 3-(terc.-butil-dimetil-silaniloxi) -benzeno-1,2-diamina na forma de um óleo
castanho.

LC-MS: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+$: 239,33.

**BB3.2 {3-[4-(terc.-Butil-dimetil-silaniloxi) -1H-
20 benzoimidazol-2-il] -propil} -metil-amina**

Preparado a partir de 3-(terc.-butil-dimetil-silaniloxi) -benzeno-1,2-diamina em analogia aos méto-
dos descritos para [3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

25 LC-MS: $t_R = 0,70$ min; $[M+H]^+$: 320,37.

**BB4. [3-(4-Metoxi-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -
propil] -metil-amina**

Preparado a partir de 3-metoxi- N^1 -metil-

benzeno-1,2-diamina (J.Med.Chem.1998, 41, 4062-4079) em analogia aos métodos descritos para [3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,42$ min; $[M+H]^+$: 234,33.

5 **BB5. [3-(4-Isopropoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina**

BB5.1 3-Isopropoxi-benzeno-1,2-diamina

A uma solução de 5 g de 2-amino-3-nitrofenol em 10 ml DMF adicionaram-se 4,9 g de K_2CO_3 e 3,6 ml de 2-iodopropano. A mistura de reação foi submetida a agitação sob rt durante a noite e então concentrada *in vacuo*. O resíduo foi recolhido em NH_4Cl aq.sat. e extraído com EtOAc (3 vezes). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água, salmoura, submetidas a secagem sobre $MgSO_4$ e concentradas *in vacuo*. Purificação por CC com EtOAc-Hept (2:8) proporcionou 5,2 g de 2-isopropoxi-6-nitro-fenilamina na forma de um óleo de cor laranja.

LC-MS: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+$: 197,04.

20 Evacuou-se 3 vezes uma solução de 5,2 g de 2-isopropoxi-6-nitro-fenilamina em 100 ml de EtOH com N_2 antes de se adicionarem 600 mg de 10%, peso, de Pd/C. A mistura de reação foi submetida a agitação sob uma atmosfera de H_2 (balão) durante 6 h. Filtragem sobre um chumaço de celite e lavagem com EtOH proporcionou depois de concentração *in vacuo* 4,2 g de 3-isopropoxi-benzeno-1,2-diamina na forma de um óleo escuro.

LC-MS: $t_R = 0,48$ min; $[M+H]^+$: 167,05

BB5.2 [3-(4-Isopropoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -
propil] -metil-amina

Preparado a partir de 3-isopropoxi-benzeno-1,2-
 diamina em analogia aos métodos descritos para [3-(5,6-
 5 dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,54$ min; $[M+H]^+$: 248,34.

BB6. [3-(4-Etoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amina

BB6.1 3-Etoxi-benzeno-1,2-diamina

10 Preparado a partir do iodoetano em analogia a
 3-isopropoxi-benzeno-1,2-diamina.

LC-MS: $t_R = 0,43$ min; $[M+H]^+$: 153,26

BB6.2 [3-(4-Etoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amina

15 Preparado a partir do 3-etoxi-benzeno-1,2-
 diamina em analogia aos métodos descritos para [3-(5,6-
 dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,51$ min; $[M+H]^+$: 234,33.

BB7. Éster metílico de ácido 2-(3-metilamino-propil)
 20 **-1H-benzoimidazol-4-carboxílico**

Preparado a partir de éster metílico de ácido
 2,3-diamino-benzóico (J. Med. Chem. 2000, 43(22), 4084-
 4097) em analogia aos métodos descritos para [3-(5,6-
 dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

25 LC-MS: $t_R = 0,49$ min; $[M+H]^+$: 248,37.

BB8. Éster metílico de ácido 2-(3-metilamino-propil)
-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

Preparado a partir de éster metílico de ácido

3,4-diamino-benzóico (Eur.J.Med.Chem. 2004, 39(3), 291-298) em analogia aos métodos descritos para [3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,49$ min; $[M+H]^+$: 248,31.

5 **BB9. [3-(4-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina**

Preparado a partir de 3-metoxi-benzeno-1,2-diamina em analogia aos métodos descritos para [3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

10 LC-MS: $t_R = 0,46$ min; $[M+H]^+$: 220,17.

BB10. [3-(6-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina

Preparado a partir de 4-metoxi-benzeno-1,2-diamina em analogia aos métodos descritos para [3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

15 LC-MS: $t_R = 0,45$ min; $[M+H]^+$: 220,28.

BB11. [2-(7-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -etil] -metil-amina

20 BB11.1 Éster terc-butílico de ácido [2-(2-amino-3-metoxi-fenilcarbamoil) -etil] -metil-carbâmico

A uma solução de 1,35 g de ácido terc.-butoxicarbonil-metilamino-propanóico em 50 ml de DCM adicionaram-se 3,4 ml de DIPEA, 81 mg de DMAP, 1,0 g de HOBt, 1,5 g de EDC e 0,91 g de 3-metoxibenzeno-1,2-diamina. A mistura resultante foi submetida a agitação sob rt durante 3 h e então resfriada rapidamente com água. A fase orgânica foi lavadas com NaHCO_3 sat. aq., submetida a secagem sobre MgSO_4 e concentrada *in vacuo*

para proporcionar 2,9 g de éster *terc*-butílico de ácido [2-(2-amino-3-metoxi-fenilcarbamoil) -etil] -metil-carbâmico na forma de um óleo castanho.

LC-MS: $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+$: 324,35.

5 BB11.2 Éster *terc*-butílico de ácido [2-(7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -etil] -metil-carbâmico

Aqueceu-se uma solução de 2,1 g de éster *terc*-butílico de ácido [2-(2-amino-3-metoxi-fenilcarbamoil) -etil] -metil-carbâmico bruto em 10 ml de ácido acético
10 sob 65°C durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada e purificada por CC com EtOAc para proporcionar 1,5 g de éster *terc*-butílico de ácido [2-(7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -etil] -metil-carbâmico na forma de uma espuma de cor laranja.

15 LC-MS: $t_R = 0,70$ min; $[M+H]^+$: 306,22

BB11.3 [2-(7-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -etil] -metil-amina

Tratou-se uma solução de 1,5 g de éster *terc*-butílico de ácido [2-(7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -
20 etil] -metil-carbâmico em 10 ml DCM com 0,39 ml de TFA e submeteu-se a agitação durante a noite sob rt. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo*, redissolvida em DCM e tratada com NaOH diluído. Depois de separação das 2 fases a fase aquosa foi liofilizada
25 para proporcionar 380 mg de [2-(7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -etil] -metil-amina na forma de um sólido de cor branca.
LC-MS: $t_R = 0,42$ min; $[M+H]^+$: 206,25.

BB12. [3-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il) -propil]

-metil-amina

Preparado a partir do 4,5-diclorobenzeno-1,2-diamina em analogia aos métodos descritos para [3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

5 LC-MS: $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+$: 258,25.

BB13. 3-Piridin-3-il-propionaldeído

Preparado conforme descrito em J.Med.Chem. 2004, 47(10), 2414-2417.

BB14. [3-(3,4-Dimetoxi-fenil) -propil] -metil-amina

10 Preparado conforme descrito em Hengartner, Urs; Ramuz, Henri: EP 388739.

BB15. [3-(3,4-Dietoxi-fenil) -propil] -metil-amina

BB15.1 Etil éster de ácido 3-(3,4-dietoxi-fenil) -
propiónico

15 A uma solução de 1,9 g de etil éster de ácido 3-(3,4-diidroxifenil) -propiónico em 3 ml de DMF adicionaram-se 2,5 g de K_2CO_3 e 1,5 ml de iodoetano. A mistura de reação foi submetida a agitação durante a noite sob rt. O solvente foi removido *in vacuo*, o resí-
20 duo foi diluído com NH_4Cl aq. sat. e extraído com EtOAc (3x). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com água, salmoura, submetidas a secagem sobre $MgSO_4$ e concentradas *in vacuo*. Purificação por CC com EtOAc-Hept (2:8) proporcionou 1,6 g de etil éster de ácido 3-
25 (3,4-dietoxifenil) -propiónico na forma de um óleo amarelado.

LC-MS: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+$: 267,36.

BB15.2 Ácido 3-(3,4-dietoxifenil) -propiónico

A uma solução de 0,94 g de etil éster de ácido 3-(3,4-dietoxi-fenil) -propiônico em 6 ml de EtOH adicionaram-se 0,59 g de LiOH.H₂O dissolvido em 3 ml de H₂O e 5 ml de MeOH. A mistura foi submetida a agitação
5 sob rt durante 30 min. A mistura de reação foi então concentrada *in vacuo* e o resíduo foi dividido entre água e Et₂O. A camada aq. foi separada e acidulada com 1N HCl. O sólido branco resultante foi filtrado e submetido a secagem para proporcionar 0,67 g de ácido 3-
10 (3,4-dietoxi-fenil) -propiônico na forma de um sólido branco.

LC-MS: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+$: 239,30.

BB15.3 3-(3,4-Dietoxi-fenil) -N-metil-propionamida

A uma solução de 0,72 g de ácido 3-(3,4-dietoxi-fenil) -propiônico em 10 ml de THF adicionaram-se 1,6 ml de DIPEA, 0,45 g de HOBt, 0,63 g de EDC e 10
15 ml de MeNH₂ (2M em THF). A mistura de reação foi aquecida em um vaso fechado durante a noite sob 70°C. Realizaram-se outras adições de MeNH₂ durante as 12 h seguintes.
20 A mistura foi então concentrada *in vacuo*, o resíduo foi recolhido em NaHCO₃ aq. sat. e lavado com EtOAc (2x). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, submetidas a secagem sobre MgSO₄ e concentradas *in vacuo*. Purificação por CC com EtOAc
25 proporcionou 0,16 g de 3-(3,4-dietoxi-fenil) -N-metil-propionamida na forma de um sólido.

LC-MS: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+$: 252,32.

BB15.4 [3-(3,4-Dietoxi-fenil) -propil] -metil-amina

A uma solução de 0,26 g de 3-(3,4-dietoxi-fenil) -N-metil-propionamida em 5 ml de THF adicionou-se 1,4 ml de uma solução de LiAlH_4 (2,3M em THF) sob 0°C. A mistura de reação foi submetida a agitação durante 1 h sob rt e durante 2 h sob 60°C. Sob rt, adicionou-se gota a gota uma solução 1M de NaOH. A mistura resultante foi filtrada sobre um chumaço de celite, lavada com THF e o filtrado concentrado *in vacuo*. Purificação por CC com EtOAc-MeOH (7:3) proporcionou 0,13 g de [3-(3,4-dietoxi-fenil) -propil] -metil-amina na forma de um óleo amarelo.

LC-MS: $t_R = 0,66$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 238,35.

BB16. [2-(3,4-Dietoxi-fenil) -etil] -etil-amina

BB16.1 Éster *terc*-butílico de ácido [2-(3,4-Dietoxi-fenil) -etil] -carbâmico

A uma solução de 7,5 g de éster *terc*-butílico de ácido [2-(3,4-dihidroxi-fenil) -etil] -carbâmico (J. Am.Chem. Soc. 2004, 126(46), 15030-15031) em 20 ml DMF adicionaram-se 8,1 g de K_2CO_3 e 4,7 ml de iodoetano. A mistura de reação foi submetida a agitação durante a noite sob rt e então concentrada *in vacuo*. O resíduo foi recolhido com solução de NH_4Cl sat. e extraída com EtOAc (3x). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com água, salmoura, submetidas a secagem sobre MgSO_4 e concentradas *in vacuo*. Purificação por CC com EtOAc-Hept (2:8) proporcionou 6,8 g de éster *terc*-butílico de ácido [2-(3,4-dietoxi-fenil) -etil] -carbâmico na forma de um óleo amarelo.

LC-MS: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+$: 310,27.

BB16.2 2-(3,4-Dietoxi-fenil) -etilamina

A uma solução de 6,5 g de éster *terc*-butílico de ácido [2-(3,4-dietoxi-fenil) -etil] -carbâmico em 20 ml DCM adicionaram-se 5 ml de TFA sob 0°C. A mistura de reação foi submetida a agitação sob rt durante 30 min quando se adicionaram outros 5 ml de TFA. Depois de submetida a agitação durante outras 2 h, adicionou-se solução de 1M NaOH gota a gota. A mistura foi extraída duas vezes com DCM, lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi submetida a secagem sobre $MgSO_4$ e concentrada *in vacuo* para proporcionar 4,3 g de 2-(3,4-dietoxi-fenil) -etilamina na forma de um óleo amarelo.

LC-MS: $t_R = 0,57$ min; $[M+H]^+$: 210,32.

15 BB16.3 [2-(3,4-Dietoxi-fenil) -etil] -etil-amina

A uma solução de 0,43 g de 2-(3,4-dietoxi-fenil) -etilamina em 3 ml MeOH adicionaram-se 270 mg de 5%, peso, Rh/C e 0,22 ml de MeCN. A mistura de reação foi submetida a agitação sob uma atmosfera de H_2 (balão) durante 3 dias e então filtrada sobre um chumaço de celite e lavada com 100 ml MeOH. Concentração *in vacuo* proporcionou 0,4 g de [2-(3,4-dietoxi-fenil) -etil] -etil-amina na forma de um óleo amarelo.

LC-MS: $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+$: 238,35.

25 **BB17. 3-Metoxi-2-metoximetil-2-metil-N-(3-oxo-propil) -propionamida**

BB17.1 N-(3,3-Dietoxi-propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionamida

Dissolveram-se 5 g de ácido 3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propiónico (preparado como em EP609058) em 49 ml de DCM e 12 ml de THF. Adicionaram-se sucessivamente 11,4 ml de DIPEA, 5,84 g de HOBT, 5 7,07 g de EDCI e 5,45 g de 3,3-dietoxi-propilamina. A mistura foi submetida a agitação durante 23 h sob rt, diluída com DCM e lavada com NaHCO₃ sat. A fase orgânica foi submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anh. e concentrada *in vacuo*. O material bruto resultante foi purificado por CC utilizando-se heptano/EtOAc a partir de 10 3/1 até 0/1 como eluente para proporcionar 7,25 g de N-(3,3-dietoxi-propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionamida na forma de um óleo amarelado.

¹H-NMR (CDCl₃): 7,04 (s, 1H), 4,51 (t, 1H), 3,45-3,7 (m, 4H), 3,43 (s, 4H), 3,32 (s, 6H), 3,30 (dd, 2H), 15 1,79 (dd, 2H), 1,19 (t, 6H), 1,12 (s, 3H).

BB17.2 3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-N-(3-oxo-propil)-propionamida

A uma solução de 3 g de N-(3,3-dietoxi-propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionamida em 71 ml 20 de acetona adicionou-se 3,91 g de TsOH·H₂O. A mistura foi submetida a agitação durante noite sob rt, resfriada rapidamente com -NaHCO₃ sat.e extraída com DCM. A fase orgânica foi lavada com salmoura, submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anh. e concentrada *in vacuo*. O material bruto resultante foi purificado por CC utilizando-se heptano/EtOAc a partir de 100/0 até 0/100 como 25 eluente para proporcionar 2,19 g de 3-metoxi-2-

metoximetil-2-metil-N-(3-oxo-propil) -propionamida.

LC-MS: $t_R = 0,52/0.67$ min; $[M+H]^+$: 218,35.

BB18. 2-Metoxi-2-metil-N-(3-oxo-propil) -propionamida

Preparado a partir de ácido 2-metoxi-2-metil-
 5 propiônico (preparado como em J. Am. Chem. Soc. 1948,
 70 1153-8) em analogia aos métodos descritos para 3-
 metoxi-2-metoximetil-2-metil-N-(3-oxo-propil) -
 propionamida.

LC-MS: $t_R = 0,41$ min; $[M+H]^+$: 174,39.

10 **BB19. 2,2-Dimetil-N-(3-oxo-propil) -propionamida**

Preparados a partir de cloreto de 2,2-dimetil-
 propionil na ausência de um reagente de acoplamento em
 analogia aos métodos descritos para 3-metoxi-2-
 metoximetil-2-metil-N-(3-oxo-propil) -propionamida.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 9,81 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,52 (dd,
 2H), 2,72 (t, 2H), 1,16 (s, 9H).

**BB20. Ácido 3-[4,5-difenil-1-(2-trimetilsilanil-
 etoximetil) -1H-imidazol-2-il] -propiônico**

20 BB20.1. Ácido 3-[4,5-Difenil-1-(2-trimetilsilanil-
 etoximetil) -1H-imidazol-2-il] -propiônico

Submeteu-se a refluxo uma solução de 1 g de
 benzil, 1,01 g de metila 4,4-dimetoxibutirato e 2,87 g
 de acetato de amônio em 23 ml de ácido acético durante
 5 h. A mistura foi vazada em água, basificada com uma
 25 solução de hidróxido de amônio aq. a 25% e extraída com
 DCM. A fase orgânica foi submetida a secagem sobre
 Na_2SO_4 anh.e concentrada *in vacuo*. O material bruto re-
 sultante foi purificado por CC utilizando-se hepta-

no/EtOAc a partir de 85/15 até 0/100 como eluente para proporcionar 633 mg de éster metílico de ácido 3-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il) -propiônico na forma de um sólido amarelado.

5 LC-MS: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+$: 307,31.

BB20.2 Éster metílico de ácido 3-[4,5-difenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil) -1H-imidazol-2-il] -propiônico

Adicionaram-se por partes 47 mg de hidreto de sódio a uma solução de 300 mg de éster metílico de ácido 3-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il) -propiônico em 2 ml de DMF anh. sob 0°C. A mistura foi submetida a agitação durante 1h sob 0°C então adicionaram-se gota a gota 179 mg de SEM-Cl sob 0°C. A mistura de reação foi deixada aquecer para a rt, submetida a agitação durante 1h, então vazada em água e extraída com Et₂O. A fase orgânica foi lavada com água/salmoura, submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anh., e concentrada *in vacuo*. O material bruto resultante foi purificado por CC utilizando-se heptano/EtOAc a partir de 88/12 até 0/100 na forma de um eluente para proporcionar 308 mg de éster metílico de ácido 3-[4,5-difenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil) -1H-imidazol-2-il] -propiônico na forma de um óleo amarelado.

25 LC-MS: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+$: 437,41.

BB20.3 Ácido 3-[4,5-difenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil) -1H-imidazol-2-il] -propiônico

Dissolveram-se 150 mg de éster metílico de áci-

do 3-[4,5-difenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil) -1H-imidazol-2-il] -propiónico em 1 ml de etanol e trataram-se com 0,7 ml de uma solução 1M aq. de hidróxido de sódio. A mistura foi dividida entre água e Et₂O. A camada aq. foi separada, acidulada com 25%-HCl e extraída com DCM. A fase orgânica foi submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anh. e concentrada *in vacuo* para proporcionar 137 mg do produto ácido 3-[4,5-difenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil) -1H-imidazol-2-il] -propiónico na forma de um sólido branco.

LC-MS: t_R = 0,92 min; $[M+H]^+$: 423,47.

BB21. Ácido 3-isoquinolin-4-il-propiónico

BB21.1 Éster terc-butílico de ácido 3-isoquinolin-4-il-acrílico

A uma mistura de 3 g de 4-bromoisoquinolina, 6,2 ml de éster terc-butílico de ácido acrílico e 2,66 ml de DIPEA em 30 ml de DMF sob argônio adicionou-se 0,169 ml de P(OMe)₃ e 160 mg de Pd(OAc)₂. A mistura de reação foi aquecida durante 2 h sob 120°C e o DMF foi evaporado sob vácuo. O resíduo resultante foi diluído com DCM e filtrado sobre um chumaço de sílica gel. O filtrado foi lavado com ácido cítrico a 10%, água e salmoura. A fase orgânica foi submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anh. e concentrada *in vacuo*. O material bruto resultante foi purificado por CC utilizando-se heptano/EtOAc a partir de 94/6 até 50/50 na forma de um eluente para proporcionar 2,7 g de éster terc-butílico de ácido 3-isoquinolin-4-il-acrílico na forma de um sólido

amarelo.

LC-MS: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+$: 256,29.

BB21.2 Éster *terc*-butílico de ácido 3-isoquinolin-4-il-propiónico

5 Evacuou-se uma solução de 1,58 g de éster *terc*-butílico de ácido 3-isoquinolin-4-il-acrílico em 12 ml de EtOAc 3 vezes com N_2 antes de se adicionarem 200 mg de Pd/C a 10%, peso. A mistura de reação foi submetida a agitação sob uma atmosfera de H_2 durante a noite sob
10 rt e filtrada sobre um chumaço de celite. A torta foi lavada com EtOAc/MeOH e o filtrado foi concentrado *in vacuo* para proporcionar 1,54 g de éster *terc*-butílico de ácido 3-isoquinolin-4-il-propiónico na forma de um óleo amarelo.

15 LC-MS: $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+$: 258,31

BB21.3 Ácido 3-isoquinolin-4-il-propiónico

 A uma solução de 800 mg de éster *terc*-butílico de ácido 3-isoquinolin-4-il-propiónico em 6,2 ml de DCM adicionou-se 6,2 ml de TFA. A mistura de reação foi
20 submetida a agitação durante 2 h sob rt e evaporada para secagem para proporcionar 1,57 g de ácido 3-isoquinolin-4-il-propiónico como o sal de ácido trifluoroacético na forma de um sólido castanho.

LC-MS: $t_R = 0,52$ min; $[M+H]^+$: 202,24

25 **BB22. Ácido 3-quinolin-3-il-propiónico**

 Preparado como sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-quinolin-3-il-propiónico a partir de 3-bromoquinolina em analogia aos métodos descritos para

ácido 3-isoquinolin-4-il-propiónico utilizando-se Pd-Cl₂dppf.CH₂Cl₂ e NaOAc na reação de Heck.

LC-MS: t_R = 0,53 min; [M+H]⁺: 202,23.

BB23. Ácido 3-quinolin-4-il-propiónico

5 Preparado como sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-quinolin-4-il-propiónico a partir de 4-cloroquinolina em analogia aos métodos descritos para o ácido 3-isoquinolin-4-il-propiónico utilizando-se as condições descritas em J. Org. Chem. 2003, 68(18), 10 7077-7084, na reação de Heck.

LC-MS: t_R = 0,52 min; [M+H]⁺: 202,25.

BB24. (3-Furo[2,3-b]piridin-5-il-propil) -metil-amina

BB24.1 Furo[2,3-b]piridin-5-il-metanol

A uma solução de 1,9 g de etil éster de ácido 15 furo[2,3-b]piridina-5-carboxílico (GB 2289276) em 30 ml de THF adicionaram-se gota a gota 17,3 ml de uma solução de LiAlH₄ (2,3M THF) sob -20°C. A mistura de reação foi submetida a agitação durante 3 h sob -20°C e então resfriada rapidamente por adição de solução 1M 20 NaOH. A mistura resultante foi filtrada sobre um chumaço de celite, lavada com THF e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. Purificação por CC utilizando-se EtOAc proporcionou 0,5 g de furo[2,3-b]piridin-5-il-metanol na forma de um óleo amarelo.

25 LC-MS: t_R = 0,57 min; [M+H]⁺: 150,20.

BB24.2 Furo[2,3-b]piridina-5-carbaldeído

A uma solução de 0,47 g de furo[2,3-b]piridin-5-il-metanol em 2 ml de DCM adicionou-se 10 ml de uma

solução Dess-Martins-Periodinane (15% em DCM). A mistura de reação foi submetida a agitação durante a noite e então resfriada rapidamente com sat.-NaHCO₃ e extraída com DCM. A fase orgânica foi lavada com salmoura, submetida a secagem sobre MgSO₄ e concentrada *in vacuo*. O material bruto resultante foi purificado por CC utilizando-se heptano/EtOAc 30/70 como eluente para proporcionar 0,38 g de furo[2,3-b]piridina-5-carbaldeído na forma de um sólido branco.

10 LC-MS: $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+$: 148,02.

BB24.3 3-Furo[2,3-b]piridin-5-il-N-metil-acrilamida

A uma solução de 0,25 g de cloreto de metilcarbamoilmetil-trifenil-fosfônio (J.Med.Chem.2003, 46, 399) em 1 ml de THF adicionou-se 0,88 ml de n-BuLi (1,6M) sob -60°C. Depois de agitação durante 1 h sob -60°C adicionou-se uma solução de 0,1 g de furo[2,3-b]piridina-5-carbaldeído em 1 ml de THF e a mistura de reação resultante foi submetida a agitação durante 5 h alcançando lentamente a rt. A mistura de reação foi vazada sobre gelo. A fase orgânica foi lavada com salmoura, submetida a secagem sobre MgSO₄ e concentrada *in vacuo*. Purificação por CC utilizando-se EtOAc como eluente proporcionou 0,13 g de 3-furo[2,3-b]piridin-5-il-N-metil-acrilamida na forma de uma mistura de isômeros E/Z.

25 LC-MS: $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+$: 203,03.

BB24.4 3-Furo[2,3-b]piridin-5-il-N-metil-propionamida

Evacuou-se 3 vezes uma solução de 1,69 g de 3-

furo[2,3-b]piridin-5-il-N-metil-acrilamida em 19 ml de EtOH com N₂ antes de se adicionarem 350 mg de Pd/C a 10%, peso. A mistura de reação foi submetida a agitação sob uma atmosfera de H₂ durante 90 min sob rt e filtra-
 5 da sobre um chumaço de celite. A torta foi lavada com EtOAc/MeOH e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. Purificação por CC utilizando-se EtOAc/MeOH 90/10 como eluente proporcionou 0.39 g de 3-furo[2,3-b]piridin-5-il-N-metil-propionamida na forma de um sólido branco.

10 LC-MS: $t_R = 0,69$ min; $[M+H]^+$: 205,48.

BB24.5 (3-Furo[2,3-b]piridin-5-il-propil) -metil-amina

A uma solução de 0,36 g de 3-furo[2,3-b]piridin-5-il-N-metil-propionamida em 10 ml de THF adicionou-se gota a gota 2,3 ml de uma solução de LiAlH₄
 15 (2,3M THF) sob 0°C. A mistura de reação foi aquecida lentamente para 60°C durante 1 h e submetida a agitação durante outras 2 h sob 60°C. A reação foi resfriada rapidamente por adição de solução 1M NaOH. A mistura resultante foi filtrada sobre um chumaço de celite, lava-
 20 da com THF e o filtrado foi concentrado *in vacuo* para proporcionar 0,35 g de (3-furo[2,3-b]piridin-5-il-propil) -metil-amina na forma de um óleo castanho.

LC-MS: $t_R = 0,56$ min; $[M+H]^+$: 191,09.

**BB25. Metil-[3-(2-metil-furo[2,3-b]piridin-5-il) -
 25 propil] -amina**

Preparado a partir de etil éster de ácido 2-metoximetil-furo[2,3-b]piridina-5-carboxílico em analogia aos métodos descritos para (3-furo[2,3-b]piridin-5-

il-propil) -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+$: 205,54.

BB26. Metil-[3-(4-trifluorometoxila-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -amina

5 BB26.1 3-Trifluorometoxila-benzeno-1,2-diamina

Sintetizou-se 3-trifluorometoxila-benzeno-1,2-diamina por dissolução de 0,79 g de 2-nitro-6-trifluorometoxila-fenilamina (J.Med.Chem. 1999, 42, 15, 2828-2843) em 20 ml EtOH, evacuando-se 3 vezes com N_2 e
10 adicionando-se 80 mg de Pd/C a 10%, peso. A mistura de reação foi submetida a agitação sob uma atmosfera de H_2 (balão) durante 5 h. Filtragem sobre um chumaço de celite e lavagem com EtOH e EtOAc proporcionaram depois de concentração *in vacuo* 0,55 g de 3-trifluorometoxila-
15 benzeno-1,2-diamina na forma de um óleo castanho.

LC-MS: $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+$: 193,20.

BB26.2 Metil-[3-(4-trifluorometoxila-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -amina

Preparado a partir do 3-trifluorometoxila-benzeno-1,2-diamina em analogia aos métodos descritos
20 para [3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+$: 274,06.

BB27. [3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina
25

BB27.1 3,6-Dimetoxi-benzeno-1,2-diamina

Sintetizou-se 3,6-dimetoxi-benzeno-1,2-diamina por dissolução de 6,0 g de 1,4-dimetoxi-2,3-dinitro-

benzeno (Eur.J.Org.Chem. **2006**, 2786-2794) em 220 ml EtOH, evacuação 3 vezes com N₂ e adição de 600 mg de Pd/C a 10%, peso. A reação foi submetida a agitação sob uma atmosfera de H₂ (balão). Adicionaram-se outros 300 mg de Pd/C a 10%, peso, depois de 2 dias e a mistura foi submetida a agitação durante outras 24 h. Filtragem sobre um chumaço de celite e lavagem com EtOH e EtOAc proporcionaram depois de concentração *in vacuo* 4,3 g de 3,6-dimetoxi-benzeno-1,2-diamina na forma de um sólido escuro.

LC-MS: t_R = 0,48 min; $[M+H]^+$: 169,09.

BB27.2 [3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina

Preparados a partir de 3,6-dimetoxi-benzeno-1,2-diamina em analogia aos métodos descritos para [3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

LC-MS: t_R = 0,57 min; $[M+H]^+$: 250,13.

BB28. **[3-(4,5-Dimetoxi-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina**

BB28.1 1,2-Dimetoxi-5-metil-3,4-dinitro-benzeno

Sintetizou-se 1,2-dimetoxi-5-metil-3,4-dinitro-benzeno por adição de 15,0 g de 3,4-dimetoxitolueno por partes a uma mistura de 60 ml de ácido nítrico fumigado e 300 ml de água mantendo-se a temperatura < 20°C com o auxílio de um banho de gelo. A reação foi submetida a agitação durante 1 h sob 0°C, resfriada rapidamente pela adição de gelo e submetida a agitação durante outra

1 h. O sólido amarelo foi removido por filtração, lavado com água gelada e submetido a secagem *in vacuo* para proporcionar 9,2 g de 1,2-dimetoxi-5-metil-3,4-dinitrobenzeno na forma de um sólido amarelo.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,88 (s, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,98 (s, 3H); 2,52 (s, 3H).

BB28.2 3,4-Dimetoxi-6-metil-benzeno-1,2-diamina

Sintetizou-se 3,4-dimetoxi-6-metil-benzeno-1,2-diamina por dissolução de 11,5 g de 1,2-dimetoxi-5-metil-3,4-dinitro-benzeno em 300 ml EtOH, evacuação 3
10 vezes com N_2 e adicionando-se 1,0 g de Pd/C a 10%, peso. A reação foi submetida a agitação sob uma atmosfera de H_2 (balão) durante 2 dias. Filtração sobre um chumaço de celite e lavagem com EtOH proporcionaram depois
15 de concentração *in vacuo* 8,8 g de 3,4-dimetoxi-6-metil-benzeno-1,2-diamina na forma de um óleo castanho.

LC-MS: $t_R = 0,55$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 183,27.

BB28.3 [3-(4,5-Dimetoxi-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina

20 Preparado a partir do 3,4-dimetoxi-6-metil-benzeno-1,2-diamina em analogia aos métodos descritos para [3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,58$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 264,14.

25 **BB29. {3-[4-(2-Metoxi-etoxi) -1H-benzoimidazol-2-il] -propil} -metil-amina**

BB29.1 3-(2-Metoxi-etoxi) -benzeno-1,2-diamina

Preparado a partir do 1-bromo-2-metoxietano e

2-amino-3-nitrofenol em analogia a 3-isopropoxi-benzeno-1,2-diamina.

LC-MS: $t_R = 0,48$ min; $[M+H]^+$: 183,12.

BB29.2 {3-[4-(2-Metoxi-etoxi) -1H-benzoimidazol-2-il]

5 -propil} -metil-amina

Preparado a partir do 3-(2-metoxi-etoxi) -benzeno-1,2-diamina em analogia aos métodos descritos para [3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

10 LC-MS: $t_R = 0,56$ min; $[M+H]^+$: 264,12.

BB30. [3-(4-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina

Preparado a partir do 3-cloro-benzeno-1,2-diamina (J. Med. Chem. 1981, 24(1), 93-101) em analogia
15 aos métodos descritos para [3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,52$ min; $[M+H]^+$: 224,18.

BB31. N-[2-(3-Metilamino-propil) -1H-benzoimidazol-4-il] -acetamida

20 BB31.1 Éster terc-butílico de ácido [3-(2-Amino-3-nitro-fenilcarbamoil) -propil] -metil-carbâmico

A uma solução de 9 g de ácido 4-(terc-butoxicarbonil-metil-amino) -butírico (preparado a partir de ácido 4-(metilamino)butírico e anidrido BOC) em
25 159 ml DCM adicionaram-se 14,2 ml de DIPEA, 8 g de HOBt e 9,1 g de EDC. Depois de agitação durante 5 min adicionaram-se 6,1 g de 3-nitro-benzeno-1,2-diamina e a mistura foi submetida a agitação durante 4 dias sob rt.

Adicionou-se solução de NaHCO_3 aq. saturado, as fases foram separadas e a fase orgânica lavada com salmoura. As fases orgânicas combinadas foram submetidas a secagem sobre MgSO_4 , e concentradas *in vacuo*. Purificação
5 por CC utilizando-se EtOAc/heptano 1/4 a 3/1 proporcionou 5,2 g de éster *terc*-butílico de ácido [3-(2-amino-3-nitro-fenilcarbamoil) -propil] -metil-carbâmico na forma de uma espuma cor de laranja.

LC-MS: $t_R = 0,94$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 352,48.

10 BB31.2 Éster *terc*-butílico de ácido metil-[3-(4-nitro-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -carbâmico

Aqueceu-se uma solução de 4,4 g de éster *terc*-butílico de ácido [3-(2-amino-3-nitro-fenilcarbamoil) -propil] -metil-carbâmico em 36 ml de ácido acético sob
15 90°C durante 5 h e concentrou-se *in vacuo*. O resíduo foi recolhido em DCM, lavado com solução de NaHCO_3 sat., submetido a secagem sobre Na_2SO_4 anh. e concentrado *in vacuo* para proporcionar 3,8 g de éster *terc*-butílico de ácido metil-[3-(4-nitro-1H-benzoimidazol-2-
20 il) -propil] -carbâmico na forma de um óleo de cor amarelo escuro.

LC-MS: $t_R = 0,81$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 335,15

BB31.3 Éster *terc*-butílico de ácido [3-(4-Amino-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-carbâmico

25 Evacuou-se 3 vezes com N_2 uma solução de 4,4 g de éster *terc*-butílico de ácido metil-[3-(4-nitro-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -carbâmico em 85 ml de EtOH antes de se adicionarem 347 mg de Pd/C a 10%, peso.

A mistura de reação foi então submetida a agitação sob uma atmosfera de H₂ (balão) sob rt durante 6h. Filtração sobre um chumaço de celite e lavagem com EtOH proporcionaram depois de concentração *in vacuo* 3,79 g de
5 éster *terc*-butílico de ácido [3-(4-amino-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-carbâmico na forma de uma espuma de cor verde escuro.

LC-MS: $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+$: 305,47.

BB31.4 Éster *terc*-butílico de ácido [3-(4-acetilamino-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-carbâmico

Submeteu-se a refluxo uma solução de 3,66 g de éster *terc*-butílico de ácido [3-(4-amino-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-carbâmico em 40 ml de anidrido acético durante 2h. O excesso de anidrido
15 acético foi removido por evaporação e o resíduo foi tratado com 16 ml de EtOH e 1M-NaOH até obtenção de pH 10 então extraído com EtOAc. A fase orgânica foi submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anh. e concentrada *in vacuo*. Purificação por CC utilizando-se EtOAc/MeOH 100/1
20 até 90/1 proporcionou 1,86 g de éster *terc*-butílico de ácido [3-(4-acetilamino-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-carbâmico na forma de uma espuma amarela.

LC-MS: $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+$: 347,15.

BB31.5 Sal de cloridrato de N-[2-(3-metilamino-propil)-1H-benzoimidazol-4-il] -acetamida

Tratou-se uma solução de 1,84 g de éster *terc*-butílico de ácido [3-(4-acetilamino-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-carbâmico em 2,6 ml de EtOAc com

7,75 ml de 4M-HCl em dioxana durante 5h e concentrou-se *in vacuo* para proporcionar 1,7 g de sal de cloridrato de N-[2-(3-metilamino-propil) -1H-benzoimidazol-4-il] - acetamida na forma de um sólido amarelo.

5 LC-MS: $t_R = 0,30$ min; $[M+H]^+$: 247,12.

BB32. [3-(7-Cloro-4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) - propil] -metil-amina

BB32.1 N-(2-Cloro-5-metoxi-fenil) -acetamida

A uma solução de 10.59 g de 2-cloro-5-
10 metoxianiline em 50 ml de AcOH adicionaram-se gota a gota sob 0°C 6,8 ml de anidrido acético. A mistura de reação foi deixada aquecer para a rt, submetida a agitação durante 6h e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por CC utilizando-se EtOAc/heptano
15 1/3 para proporcionar 13,0 g de N-(2-cloro-5-metoxi-fenil) -acetamida na forma de um sólido branco.

LC-MS: $t_R = 0,77$ min; $[M+CH_3CN+H]^+$: 241,05.

BB32.2 6-Cloro-3-metoxi-2-nitro-fenilamina

A uma suspensão de 8,56 g de nitrato de tetra-
20 metilamônio em 160 ml de DCM adicionaram-se 10,4 ml de anidrido trifluorometanossulfônico e a mistura foi submetida a agitação durante 2h. Adicionaram-se 12,0 g de N-(2-cloro-5-metoxi-fenil) -acetamida sob -45°C e a mistura de reação foi ainda submetida a agitação duran-
25 te 1h sob -45°C até -30°C, então deixada aquecer até à rt e submetida a agitação durante a noite. A mistura de reação foi lavada com água, submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anh. e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi

purificado por CC utilizando-se EtOAc/heptano 1/3 para proporcionar 6,25 g de uma mistura de N-(6-cloro-3-metoxi-2-nitro-fenil) -acetamida e N-(2-cloro-5-metoxi-4-nitro-fenil) -acetamida na forma de um sólido acastanhado.

LC-MS: $t_R = 0,78$ min; $[M+CH_3CN+H]^+$: 286,04.

Submeteu-se a refluxo uma solução de 6,25 g de uma mistura de N-(6-cloro-3-metoxi-2-nitro-fenil) -acetamida e N-(2-cloro-5-metoxi-4-nitro-fenil) -acetamida em 30 ml de 25%-HCl e 150 ml de 1M-HCl durante 2h. A mistura de reação foi basificada com 2M-NaOH e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi submetida a secagem sobre Na_2SO_4 anh. e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por CC utilizando-se EtOAc/heptano 1/3 para proporcionar 819 mg de 6-cloro-3-metoxi-2-nitro-fenilamina na forma de um óleo amarelo escuro.

LC-MS: $t_R = 0,89$ min; $[M+CH_3CN+H]^+$: 243,57.

BB32.3 3-Cloro-6-metoxi-benzeno-1,2-diamina

Uma solução de 819 mg de 6-cloro-3-metoxi-2-nitro-fenilamina em 26 ml de EtOH foi submetida a evacuação 3 vezes com N_2 antes de se adicionarem 107 mg de Pd/C a 10%, peso. A mistura de reação foi então submetida a agitação sob uma atmosfera de H_2 (balão) sob rt durante 4h. Filtragem sobre um chumaço de celite e lavagem com EtOH proporcionaram depois de concentração *in vacuo* 317 mg de 3-cloro-6-metoxi-benzeno-1,2-diamina na forma de um sólido amarelo.

LC-MS: $t_R = 0,60$ min; $[M+CH_3CN+H]^+$: 214,20.

BB32.4 [3-(7-Cloro-4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -
propil] -metil-amina

Preparado a partir de 3-cloro-6-metoxi-benzeno-
1,2-diamina, em analogia aos métodos descritos para [3-
5 (5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-
amina.

LC-MS: $t_R = 0,59$ min; $[M+H]^+$: 254,05

**BB33. [3-(4,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -
propil] -metil-amina**

10 BB33.1 N-(3,5-Dimetoxi-fenil) -acetamida

Preparado a partir de 4,5-dimetoxianilina, em
analogia aos métodos descritos para N-(2-cloro-5-
metoxi-fenil) -acetamida.

LC-MS: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+$: 196,29.

15 BB33.2 N-(3,5-Dimetoxi-2-nitro-fenil) -acetamida

Preparado a partir do N-(3,5-dimetoxi-fenil) -
acetamida, em analogia ao método descrito para N-(6-
cloro-3-metoxi-2-nitro-fenil) -acetamida.

LC-MS: $t_R = 0,83$ min; $[M+CH_3CN+H]^+$: 282,09.

20 BB33.3 3,5-Dimetoxi-2-nitro-fenilamina

Submeteu-se a refluxo uma solução de 9,7 g de
N-(3,5-dimetoxi-2-nitro-fenil) -acetamida em 47 ml de
25%-HCl e 100 ml de 1M-HCl durante 1,5 h. A mistura de
reação foi basificada com 2M-NaOH e extraída com EtOAc.

25 A fase orgânica foi submetida a secagem sobre Na_2SO_4
anh. e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi puri-
ficado por CC utilizando-se EtOAc/heptano 1/3 para pro-
porcionar 5,6 g de uma mistura de 3-amino-5-metoxi-4-

nitro-fenol e 3,5-dimetoxi-2-nitro-fenilamina na forma de um sólido de cor laranja. A uma solução de 5,33 g da mistura mencionada anteriormente em 78 ml de THF adicionaram-se 9,3 g de trifenilfosfina, 1,4 ml de MeOH e 5,7 ml de dietil azodicarboxilato. A mistura foi submetida a agitação durante 4h sob rt então concentrada *in vacuo*. O resíduo foi recolhida em DCM, resfriado rapidamente com água sob 0°C. A fase orgânica foi submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anh. e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por CC utilizando-se DCM para proporcionar 4,21 g de 3,5-dimetoxi-2-nitro-fenilamina na forma de um sólido laranja.

LC-MS: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+$: 199,22.

BB33.4 3,5-Dimetoxi-benzeno-1,2-diamina

Preparado a partir do 3,5-dimetoxi-2-nitro-fenilamina em analogia ao método descrito para 3-cloro-6-metoxi-benzeno-1,2-diamina.

LC-MS: $t_R = 0,50$ min; $[M+H]^+$: 169,05.

BB33.5 [3-(4,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina

Preparado a partir do 3,5-dimetoxi-benzeno-1,2-diamina em analogia aos métodos descritos para [3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,52$ min; $[M+H]^+$: 250,17.

BB34. [3-(4,6-Bis-trifluorometila-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina

Preparado a partir do 3,5-bis-trifluorometila-benzeno-1,2-diamina em analogia aos métodos descritos

para [3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+$: 326,09.

BB35. Ácido 3-[4-metil-5-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil) -1H-imidazol-2-il] -propiónico

Preparado em analogia aos métodos descritos para ácido 3-[4,5-difenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil) -1H-imidazol-2-il] -propiónico substituindo-se benzila com 1-fenil-propano-1,2-diona.

LC-MS: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+$: 361,14.

BB36. Ácido 3-[5-(2-metoxi-fenil) -1-(2-trimetilsilanil-etoximetil) -1H-imidazol-2-il] -propiónico

Preparado em analogia aos métodos descritos para ácido 3-[4,5-difenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil) -1H-imidazol-2-il] -propiónico substituindo-se benzila com (2-metoxi-fenil) -oxo-acetaldeído.

LC-MS: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+$: 377,08.

Preparação de Exemplos

Exemplo 1: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

1.1 (Procedimento P1.1): rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-Hidroxi-etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Dissolveram-se 295 mg de éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético (intermediário K1A, racemato principal) em 6 ml de THF e refrigeraram-se para -15°C. A esta solução adicionaram-se gota a gota 1,65

ml de uma solução de LiAlH_4 (2,3M em THF). Depois de concluída a adição a mistura de reação foi deixada aquecer para 0°C durante 3 h. Sob refrigeração adicionou-se 1M NaOH aq. gota a gota. A mistura foi diluída com THF, filtrada sobre um chumaço de celite, lavada com THF, EtOAc. O filtrado foi evaporado para secagem para proporcionar 0,25 g de rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-hidroxi-etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol na forma de um sólido branco.

10 LC-MS: $t_R = 0,85$ min; $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$: 227,10.

1.1A : (1S,2S,4S) -2-(2-Hidroxi-etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol e (1R,2R,4R) -2-(2-Hidroxi-etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Separou-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-Hidroxi-etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol nos respectivos enantiômeros utilizando-se HPLC quiral de prep. (coluna: ChiralCel OD 20x250mm, 10 μm ; Hex/ EtOH 96:4). HPLC analítico quiral (ChiralCel OD 4,6x250mm, 10 μM , Hex/ EtOH 97:3, fluxo 0,8 ml/min):

20 Enantiômero A: $t_R = 18,1$ min.

Enantiômero B: $t_R = 21,2$ min.

1.2 (Procedimento P1.2): (1R*,2R*,4R*) -2-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil éster de ácido rac-tolueno-4-sulfônico

25 Submeteu-se a agitação uma mistura de 227 mg de rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-hidroxi-etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol, 195 mg de Ts-Cl, 0,16 ml de NEt_3 e 11 mg de DMAP em 3 ml de tolueno durante a noite sob

rt. A mistura de reação foi resfriada rapidamente com água, a fase orgânica foi separada, lavada com salmoura e evaporada. O resíduo foi purificado por CC com Hept-EtOAc (6:4) para proporcionar 0,32 g de (1R*,2R*,4R*) -
 5 2-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil éster de ácido rac-tolueno-4-sulfônico oleoso na forma de um óleo amarelado.

LC-MS: $t_R = 1,06$ min; $[M-H_2O+H]^+$: 381,00.

1.3 (Procedimento Pl.3): rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -
 10 5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Aqueceu-se a 110°C uma mistura de 115 mg de (1R*,2R*,4R*) -2-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil éster de ácido rac-tolueno-4-sulfônico
 15 e 55 mg de [3-(1H-benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amina em 2 ml de DIPEA, durante 30 min. A mistura de reação foi refrigerada para a rt, resfriada rapidamente com MeOH-água e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi separada, submetida a secagem e evaporada e o resíduo
 20 foi purificado por CC com EtOAc-MeOH (3:1) para proporcionar 34 mg de rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol na forma de uma espuma de cor bege.

25 LC-MS: $t_R = 0,70$ min; $[M+H]^+$: 416,25.

Exemplo 1A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-

isobutírico

1A.1 (Procedimento P1.4): (1R*,2R*,4R*) -2-(2-
 {[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -
 etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de á-
 5 cido rac-isobutírico

A uma solução de 150 mg de rac-(1R*,2R*,4R*) -
 2-(2-{[3-(1H-benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino}
 -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol e 0,176 ml
 de NEt_3 em 4 ml DCM adicionou-se 0,1 ml de cloreto de
 10 isobutiril sob 0°C. A mistura de reação amarela foi
 submetida a agitação durante 3 h sob rt e então resfri-
 ada rapidamente com NaHCO_3 aq. sat. O produto foi ex-
 traído com DCM, a fase orgânica foi evaporada para se-
 cagem. O resíduo foi dissolvido em EtOAc, sílica gel e
 15 adicionaram-se umas poucas gotas de MeOH e a mistura
 foi submetida a agitação vigorosamente durante 5 h. A
 mistura foi filtrada, o filtrado evaporado e o resíduo
 purificado por CC com EtOAc-MeOH (3:1) para proporcio-
 nar 86 mg de (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzimidazol-
 20 2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-
 isobutírico puro na forma de uma espuma incolor.

LC-MS: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+$: 486,50.

1A.2 (Procedimento P1.5): Diidrocloridrato de
 25 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-
isobutírico

O produto retro pode ser transformado no correspondente sal de diidrocloreto utilizando-se o seguinte procedimento:

Dissolveram-se 86 mg de (1R*,2R*,4R*) -2-(2-
 5 { [3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico em 2 ml de EtOAc, a solução foi refrigerada com um banho de gelo e adicionou-se 1 ml de 3M HCl em EtOAc. A mistura de reação foi evaporada para
 10 secagem sem aquecimento para proporcionar o diidrocloreto de (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{ [3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico desejado.

15 **Exemplo 2: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{ [3-(1H-Benzoimidazol -2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-(3-metoxi-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol**

Preparado de acordo com os procedimentos Pl.1 a Pl.3 no Exemplo 1 utilizando-se éster *terc*-butílico de
 20 ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-(3-metoxifenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético.

LC-MS: $t_R = 0,70$ min; $[M+H]^+$: 446,34

Exemplo 2A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{ [3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-(3-metoxi-fenil)
 25 **-bici-clo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico**

Preparado de acordo com o procedimento Pl.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{ [3-

(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -
5-(3-metoxi-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+$: 516,39

Exemplo 3: **rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-**
5 **Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-**
(2,6-dimetil-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P1.1
até P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se éster terc-butílico
de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(5-(2,6-dimetil-fenil) -2-
10 hidroxibiciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético.

LC-MS: $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+$: 444,47.

Exemplo 3A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-
2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-(2,6-dimetil-
fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-
15 **isobutírico**

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no
Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-
(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -
5-(2,6-dimetil-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.
20 LC-MS: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+$: 514,58.

Exemplo 4: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-
Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-
(2-metil-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P1.1
25 até P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se éster terc-butílico
de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxibiciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético.

LC-MS: $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+$: 430,46.

Exemplo 4A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-(2-metil-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

5 Preparado de acordo com o procedimento Pl.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-(2-metil-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: t_R = 0,84 min; $[M+H]^+$: 500,50.

10 **Exemplo 5:** rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-(3-metil-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos Pl.1 a Pl.3 no Exemplo 1 utilizando-se éster terc-butílico de 15 ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-(3-metil-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético.

LC-MS: t_R = 0,75 min; $[M+H]^+$: 430,55.

Exemplo 5A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-(3-metil-fenil) 20 -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento Pl.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) - 25 5-(3-metil-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: t_R = 0,83 min; $[M+H]^+$: 500,71.

Exemplo 6: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-(4-metil-

fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P1.1 até P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-(4-metil-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético.

LC-MS: $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+$: 430,62.

Exemplo 6A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-(4-metil-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-(4-metil-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+$: 500,53.

Exemplo 7: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-(3-fluorofenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P1.1 até P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-(3-fluorofenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético.

LC-MS: $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+$: 434,20.

Exemplo 7A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-(3-fluorofenil) -bici-clo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no

Exemplo 1A utilizando-se *rac*-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-(3-fluoro-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: t_R = 0,81 min; $[M+H]^+$: 504,50.

5 **Exemplo 8: *rac*-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-(4-fluoro-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol**

Preparado de acordo com os procedimentos P1.1 até P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se éster *terc*-butílico
10 de ácido *rac*-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-(4-fluoro-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético.

LC-MS: t_R = 0,72 min; $[M+H]^+$: 434,54.

Exemplo 8A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-(4-fluoro-fenil) -bici-clo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico
15 **co**

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se *rac*-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -
20 5-(4-fluoro-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: t_R = 0,81 min; $[M+H]^+$: 504,68.

Exemplo 9: *rac*-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-piridin-3-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

25 Preparado de acordo com os procedimentos P1.1 até P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se éster *terc*-butílico de ácido *rac*-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-piridin-3-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético.

LC-MS: $t_R = 0,52$ min; $[M+H]^+$: 417,60.

Exemplo 9A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-piridin-3-il-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico

5 Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-piridin-3-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,65$ min; $[M+H]^+$: 487,25.

10 **Exemplo 10:** rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-naftalen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P1.1 até P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-naftalen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético.

LC-MS: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+$: 466,59.

Exemplo 10A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-naftalen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-naftalen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+$: 536,49.

Exemplo 11: (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-

biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ol ou (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos Pl.1 a
 5 Pl.3 no Exemplo 1 utilizando-se enantiômero A de rac-
 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-hidroxi-etil) -5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol (vide exemplo 1.1A).

LC-MS: $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+$: 416,54.

Exemplo 11A: (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico ou (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico

15 Preparado de acordo com o procedimento Pl.4 no
 Exemplo 1A utilizando-se o 2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ol retro (composto do exemplo 11).

20 LC-MS: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+$: 486,70.

Exemplo 12: (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ol ou (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos Pl.1 a
 Pl.3 no Exemplo 1 utilizando-se enantiômero B de rac-
 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-hidroxi-etil) -5-fenil-

biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ol (vide exemplo 1.1A).

LC-MS: $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+$: 416,61.

Exemplo 12A: (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
 5 **biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico**
ou (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no
 10 Exemplo 1A utilizando-se o 2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-
 2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
 biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ol retro (composto do exemplo
 12).

LC-MS: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+$: 486,70.

15 **Exemplo 13: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[2-(1H-Benzoimida-**
zol-2-il) -etil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo
[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P1.1
 até P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se [2-(1H-
 20 benzoimidazol-2-il) -etil] -metil-amina na etapa P1.3.

LC-MS: $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+$: 402,58.

Exemplo 13A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[2-(1H-benzoimidazol-
2-il) -etil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido rac-
 25 **isobutírico**

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no
 Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[2-
 (1H-benzoimidazol-2-il) -etil] -metil-amino} -etil) -5-

fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+$: 472,63.

Exemplo 14: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-{2-[(1H-Benzimidazol-2-ilmetil) -metil-amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P1.1 até P1.3 no Exemplo 1, utilizando-se (1H-benzimidazol-2-ilmetil) -metil-amina na etapa P1.3.

LC-MS: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+$: 388,51.

Exemplo 14A: (1R*,2R*,4R*) -2-{2-[(1H-Benzimidazol-2-ilmetil) -metil-amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A, utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-{2-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil) -metil-amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+$: 458,61.

Exemplo 15: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-{2-[Metil-(3-fenil-propil) -amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P1.1 até P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se metil-(3-fenil-propil) -amina na etapa P1.3.

LC-MS: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+$: 376,55.

Exemplo 15A: (1R*,2R*,4R*) -2-{2-[Metil-(3-fenil-propil) -amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-{2-[metil-(3-fenil-propil) -amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct -5-en-2-ol.

5 LC-MS: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+$: 446,59.

Exemplo 16: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P1.1 até P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético.

LC-MS: $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+$: 396,23.

Exemplo 16A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P3.3 no Exemplo 43A adiante utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+$: 466,32.

Exemplo 17: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P1.1 até P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-metil-6-fenil-

biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético.

LC-MS: $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+$: 430,56.

Exemplo 17A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-metil-6-fenil-
 5 **bici-clo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico**

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -
 10 5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+$: 500,31.

Exemplo 17B: rac-(1R*,2S*,4R*) -2-(2-([3-(1H-Benzoimida-zol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

15 Preparado de acordo com os procedimentos P1.1 até P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se o racemato secundário éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,2S*,4R*) -(2-hidroxil-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético.

20 LC-MS: $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+$: 430,56

Exemplo 17C: (1R*,2S*,4R*) -2-(2-([3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

25 Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2S*,4R*) -2-(2-([3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+$: 500,32.

Exemplo 18: rac-(1R*,3R*,4R*) -1,2,3,4,9,10-Hexaidro-3-hidroxi-3-{N-metil-N-(3-benzimidazol-2-ilpropil) amino-etil} -1,4-etanofenantreno

5 Preparado de acordo com os procedimentos P1.1 até P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,3R*,4R*) -1,2,3,4,9,10-hexaidro-3-hidroxi-1,4-etanofenantren-3-ilacético.

LC-MS: $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+$: 440,23.

10 **Exemplo 18A: (1R*,3R*,4R*) -1,2,3,4,9,10-Hexaidro-3-hidroxi-3-{N-metil-N-(3-benzimidazol-2-ilpropil) amino-etil} -1,4-etanofenantreno éster de ácido rac-isobutírico**

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no
15 Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,3R*,4R*) -1,2,3,4,9,10-hexaidro-3-hidroxi-3-{N-metil-N-(3-benzimidazol-2-ilpropil) aminoetil} -1,4-etanofenantreno.

LC-MS: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+$: 512,43.

Exemplo 19: Éster metílico de ácido rac-2-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -1H-benzoimidazol-4-carboxílico

Preparado de acordo com os procedimentos P1.1 até P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se éster metílico de
25 ácido 2-(3-metilamino-propil) -1H-benzoimidazol-4-carboxílico na etapa P1.3.

LC-MS: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+$: 474,22.

Exemplo 19A: éster metílico de ácido rac-2-(3-{[2-

((1R*,2R*,4R*) -2-Isobutiriloxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -1H-benzoimidazol-4-carboxílico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se éster metílico de ácido rac-2-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -1H-benzoimidazol-4-carboxílico.

LC-MS: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+$: 543,95.

Exemplo 20: Éster metílico de ácido rac-2-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -1H-benzoimidazol-5-carboxílico

Preparado de acordo com os procedimentos P1.1 até P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se éster metílico de ácido 2-(3-metilamino-propil) -1H-benzoimidazol-5-carboxílico na etapa P1.3.

LC-MS: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+$: 474,34.

Exemplo 20A: Éster metílico de ácido rac-2-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-isobutiriloxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -1H-benzoimidazol-5-carboxílico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se éster metílico de ácido rac-2-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-Hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

LC-MS: $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+$: 543,35.

Exemplo 21: **rac-(1R*,2R*,4R*)** **-2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-tiofen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol**

21.1 (Procedimento P2.1): Ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-tiofen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético

Dissolveram-se 276 mg de éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-tiofen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético em EtOH (1,7 ml) e trataram-se com LiOH.H₂O (181 mg), H₂O (0,55 ml) e MeOH (1,65 ml). A mistura de reação foi submetida a agitação sob rt durante 4 dias e concentrada *in vacuo*. O resíduo aq. resultante foi dividido entre água e Et₂O. A camada aq. foi separada, acidulada com 25%-HCl, e extraída com DCM. A fase orgânica foi submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anh. e concentrada para proporcionar 205 mg de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-tiofen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético na forma de um sólido branco.

LC-MS: t_R = 0,85 min; [M-H₂O+H]⁺: 247,30.

21.2 (Procedimento P2.2): rac-(1R*,2R*,4R*) -N-[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -2-(2-hidroxi-5-tiofen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -N-metil-acetamida

Dissolveram-se 100 mg de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-tiofen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético em THF (0,15 ml) /DCM (0,6 ml). Adicionaram-se sucessivamente 0,194 ml de DIPEA, 77 mg

de HOBt e 109 mg de EDC sob rt. A mistura de reação foi submetida a agitação durante 10 min então adicionaram-se 86 mg de [3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina sob rt. A mistura de reação foi submetida a agitação sob rt, então diluída com DCM e lavada com -NaHCO₃ sat. e salmoura. A fase orgânica foi submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anh., filtrada e concentrada *in vacuo*. O material bruto resultante foi purificado por CC utilizando-se EtOAc/MeOH/NEt₃ na forma de um eluente a partir de 98/2/1 até 70/30/1 para proporcionar 82 mg de rac-(1R*,2R*,4R*) -N-[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -2-(2-hidroxi-5-tiofen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -N-metil-acetamida na forma de um óleo incolor.

LC-MS: t_R = 0.82 min; [M+H]⁺: 436.52.

21.3 (Procedimento P2.3): rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-tiofen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Adicionou-se gota a gota 0,196 ml de uma Solução Red-Al (65% em tolueno) sob 0°C a uma solução de 70 mg de rac-(1R*,2R*,4R*) -N-[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -2-(2-hidroxi-5-tiofen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -N-metil-acetamida em tolueno (0,8 ml). A mistura de reação foi submetida a agitação durante 30 min sob 0°C, então a temperatura foi deixada aumentar para a rt durante 3,5 h. A mistura foi vazada cuidadosamente em uma mistura de 1M-NaOH (6,1 ml) e gelo. A mistura foi submetida a agitação durante 5 min até à rt

e extraída com tolueno. A fase aquosa foi extraída com tolueno. A fase de tolueno combinada foi lavada com 1M-NaOH e salmoura, submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anh. e concentrada *in vacuo* para proporcionar 54 mg de rac-
 5 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-tiofen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol na forma de um sólido incolor.

LC-MS: t_R = 0,71 min; [M+H]⁺: 422,56.

10 **Exemplo 21A:** (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-tiofen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no
 15 Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-tiofen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: t_R = 0,80 min; [M+H]⁺: 492,62.

20 **Exemplo 22:** rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-(4-metoxi-fenil) -2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P2.1 até P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-(4-
 25 metoxi-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético.

LC-MS: t_R = 0,72 min; [M+H]⁺: 446,58.

Exemplo 22A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-(4-metoxi-

fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-(4-metoxi-fenil) -2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 1,08$ min; $[M+H]^+$: 516,29.

Exemplo 23: **rac-(1R*,2R*,4R*)** **-2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-(2-metoxi-fenil) -2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol**

Preparado de acordo com os procedimentos P2.1 até P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-(2-metoxi-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético.

LC-MS: $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+$: 446,56.

Exemplo 23A: **(1R*,2R*,4R*)** **-2-(2-{[3-(1H-Benzoimida-zol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-(2-metoxi-fenil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster rac-isobutírico**

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-(2-metoxi-fenil) -2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+$: 516,54.

Exemplo 24: **rac-(1R*,2R*,4R*)** **-2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-tiazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol**

Preparado de acordo com os procedimentos P2.1

até P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se éster *terc*-butílico de ácido *rac*-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-tiazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético.

LC-MS: $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+$: 423,55.

5 **Exemplo 24A:** (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimida-zol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-tiazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido *rac*-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no
10 Exemplo 1A utilizando-se *rac*-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-tiazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+$: 493,63.

Exemplo 25: *rac*-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzo-
15 imidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-oxazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P2.1 até P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se éster *terc*-butílico de ácido *rac*-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-
20 oxazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético.

LC-MS: $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+$: 407,23.

Exemplo 25A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimida-zol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-oxazol-2-il-bi-ciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido
25 *rac*-isobu-tírico

Preparado (na forma de sal de diidrocloreto) de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se *rac*-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-

il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-oxazol-2-il-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+$: 477,45.

Exemplo 26: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

26.1 Ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-Hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético

A uma solução de 4,0 g de éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético dissolvido em 25 ml de EtOH adicionaram-se 2,1 g de LiOH.H₂O, 8 ml H₂O e 22 ml MeOH. A mistura de reação foi submetida a agitação sob rt durante 3 dias e então concentrada. O resíduo foi dividido entre água e Et₂O. A camada aq. foi separada e acidulada com 1N HCl resultando na formação de um sólido branco. O sólido foi filtrado, lavado com 5 ml de HCl dil. e submetido a secagem *in vacuo* para se obterem 3,19 g de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético na forma de um sólido branco.

LC-MS: $t_R = 0,86$ min; $[M-H_2O+H]^+$: 241,28.

26.1 rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-Metoxi-1H-benzoi-midazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-bici-clo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 a P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-

en-2-il) -acético e [3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)
-propil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+$: 446,47.

Exemplo 26A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-Ben-
5 **zoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-**
fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-
isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no
Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-
10 (4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino}
-etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+$: 516,36.

Exemplo 26B: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-
benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-
15 **fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-**
ciclo-butanocarboxílico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no
Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-
(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino}
20 -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol e cloreto
de ciclobutanocarbonil.

LC-MS: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+$: 528,64.

Exemplo 26C: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-
Benzo-imidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-
25 **fenil-bici-clo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-**
3,3,3-trifluoro-propiónico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no
Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-

(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol e cloreto de 3,3,3-trifluoropropionil.

LC-MS: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+$: 556,31.

5 **Exemplo 26D: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-2,2-dimetil propiônico**

A uma solução de 150 mg de rac-(1R*,2R*,4R*) -
 10 2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol em 2 ml de DCM e 2 ml de THF adicionaram-se 0,21 ml de NEt_3 e 41 mg de DMAP. A mistura de reação foi refrigerada para 0°C, adicionaram-se 0,17 ml de cloreto de pivaloila e foi então submetida a agitação sob 65°C du-
 15 rante 24 h. Durante os 4 dias seguintes adicionaram-se mais 0,52 ml de NEt_3 e 0,41 ml de cloreto de pivaloila em pequenas alíquotas. A reação foi resfriada rapidamente com $NaHCO_3$ aq. sat., extraída com DCM, submetida
 20 a secagem e concentrada *in vacuo*. Purificação por CC utilizando-se DCM-MeOH (10:1) proporcionou 40 mg (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido rac-2,2-
 25 dimetil propiônico na forma de uma espuma acastanhada.

LC-MS: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+$: 530,12.

Exemplo 26E: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-

fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isopropila-carbâmico

A uma solução de 91 mg de rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol em 2 ml de THF anh. adicionaram-se 57 mg de NaH sob -10°C. A suspensão foi submetida a agitação durante 45 min permitindo-se que a temperatura atingisse 0°C. Adicionaram-se 171 mg de 1,1'-carbonildiimidazol sob -10°C e a mistura foi submetida a agitação durante 30 min sob rt. Adicionou-se 0,178 ml de isopropila amina sob 0°C e a mistura de reação foi submetida a agitação durante a noite sob rt. Depois de resfriamento rápido com NaHCO₃ sat. e extração com DCM, a fase orgânica foi submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anh. e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por TLC prep. utilizando-se clorofórmio/MeOH/NEt₃ 70/30/1 para proporcionar 45 mg de (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isopropil-carbâmico na forma de um óleo amarelado.

LC-MS: t_R = 0,84 min; $[M+H]^+$: 531,11.

Exemplo 26F: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(4-metoxi-1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-2-metoxi-2-metil-propiónico

A uma solução de 295 mg de rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -

metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
 ol em 6,6 ml de DCM adicionou-se 1,4 ml de NEt₃, 81 mg
 de DMAP e 0,8 ml de cloreto de 2-metoxi-2-metila propa-
 noil (preparado como em JOC, 1976, 41, 19, 3182-3187)
 5 sob 0°C. A mistura de reação foi deixada aquecer para a
 rt e submetida a agitação durante 5 min sob rt antes de
 se adicionar 0,3 ml de THF anh. A mistura de reação foi
 submetida a agitação durante a noite sob 50°C, extraída
 com DCM e lavada com NaHCO₃ sat. A fase orgânica foi
 10 submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anh., e concentrada *in*
vacuo. O produto bruto foi purificado por CC utilizan-
 do-se DCM/MeOH/DIPEA 95/5/1 para proporcionar 214 mg de
 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-
 il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
 15 biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido rac-2-
 metoxi-2-metil-propiónico na forma de uma espuma bran-
 ca.

LC-MS: t_R = 0,86 min; [M+H]⁺: 546,16.

**Exemplo 26G: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-Metoxi-1H-
 20 benzo-imidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-
 fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de isopropil
 éster de ácido rac-carbônico**

A uma solução de 221 mg de rac-(1R*,2R*,4R*) -
 2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
 25 metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
 ol em 5 ml de tolueno adicionaram-se sob 0°C 1,0 ml de
 NEt₃, 61 mg de DMAP e 5 ml de cloroformato de isopro-
 pil. A mistura foi submetida a agitação durante 30 min

sob rt, então durante 30 min sob 50°C. Depois de resfriamento para rt, a mistura foi extraída com EtOAc e lavada com NaHCO₃ sat. A fase orgânica foi submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anh., e concentrada *in vacuo*. O
 5 bruto foi dissolvido em 1 ml de THF anh. e tratado com 0,6 ml de TBAF (1M em THF) sob rt. A mistura foi submetida a agitação durante 2 h sob 50°C e adicionou-se 0,6 ml de TBAF (1M em THF) sob rt. A mistura de reação foi ainda submetida a agitação durante 4h sob 50°C e con-
 10 centrada *in vacuo*. O resíduo foi recolhido em DCM e lavado com água. A fase orgânica foi submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anh. e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por CC utilizando-se EtOAc/MeOH a partir de 98/2 até 80/20 para proporcionar 140 mg de
 15 (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de isopropil éster de ácido rac-carbônico na forma de um óleo amarelo.

LC-MS: t_R = 0,88 min; $[M+H]^+$: 532,03.

20 **Exemplo 27: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol**

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 até P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se ácido rac-
 25 (1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético e [3-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

LC-MS: t_R = 0,83 min; $[M+H]^+$: 484,50.

Exemplo 27A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

5 Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+$: 554,59.

10 **Exemplo 27B: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-ciclo-propanocarboxílico**

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no
15 Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol e cloreto de ciclopropanocarbonil.

LC-MS: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+$: 552,61.

20 **Exemplo 28: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(5,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol**

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 a P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se ácido rac-
25 (1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético e [3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+$: 476,36.

Exemplo 28A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(5,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

5 Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+$: 546,39.

10 **Exemplo 29: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(5-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol**

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 a P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se ácido rac-
15 (1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético e [3-(5-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+$: 446,59.

Exemplo 29A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(5-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-
25 (5-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+$: 516,91.

Exemplo 30: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(7-Metoxi-4-

**metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -
etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol**

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 a
P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se ácido rac-
5 (1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-
en-2-il) -acético e [3-(7-metoxi-4-metil-1H-benzoimi-
dazol-2-il) -propil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+$:460,39.

**Exemplo 30A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(7-Metoxi-4-metil-
10 1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -
5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-
isobutírico**

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no
Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-
15 (7-metoxi-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
ol.

LC-MS: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+$:530,40.

**Exemplo 31: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(7-Etoxi-1H-
20 benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-
fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol**

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 a
P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se ácido rac-
(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-
25 en-2-il) -acético e [3-(7-etoxi-1H-benzoimidazol-2-il)
-propil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+$:460,49

Exemplo 31A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(7-Etoxi-1H-

benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no
 5 Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(7-etoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+$: 530,37.

Exemplo 32: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[2-(7-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -etil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 a P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético e [2-(7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -etil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+$: 432,44.

Exemplo 32A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[2-(7-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -etil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[2-(7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -etil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+$: 502,57.

Exemplo 33: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(7-Isopropoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -

5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 a P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético e [3-(7-isopropoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+$:474,54.

Exemplo 33A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(7-Isopropoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(7-isopropoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+$:544,63.

Exemplo 34: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(3-{[2-(2-Hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -3H-benzoimidazol-4-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 a P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético e 2-(3-metilamino-propil) -3H-benzoimidazol-4-ol.

LC-MS: $t_R = 0,70$ min; $[M+H]^+$:432,44.

Exemplo 34A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(7-Isobutiriloxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-

isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(3-{[2-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -3H-benzoimidazol-4-ol e 5 eq. de cloreto de isobutirila.

LC-MS: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+$: 572,51.

Exemplo 35A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(7-Hidroxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

35A.1: (1R*,2R*,4R*) -2-[2-({3-[7-(terc.-Butil-dimetil-silaniloxi) -1H-benzoimidazol-2-il] -propil} -metil-amino) -etil] -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com os procedimentos P2.1 a P2.3 no Exemplo 21 e o procedimento P1.4 no Exemplo 1A, utilizando-se {3-[4-(terc.-butil-dimetil-silaniloxi) -1H-benzoimidazol-2-il] -propil} -metil-amina.

35A.2: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(7-Hidroxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

A uma solução de 287 mg de (1R*,2R*,4R*) -2-[2-({3-[7-(terc.-butil-dimetil-silaniloxi) -1H-benzoimidazol-2-il] -propil} -metil-amino) -etil] -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico em 6 ml de THF adicionaram-se 73 mg de NEt_3

triidrofluoreto. Depois de agitação durante 45 min a reação foi resfriada rapidamente por adição de NaHCO₃ aq. sat. A mistura foi extraída com EtOAc e a fase orgânica foi submetida a secagem sobre MgSO₄. Concentração *in vacuo* e purificação por CC com EtOAc-MeOH (2:1) proporcionaram 131 mg de (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{{3-(7-hidroxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil} -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico na forma de um óleo amarelo.

LC-MS: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+$: 502,39.

Exemplo 36: rac-(1R*,5R*,6R*) -6-(2-{{3-(4-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil} -metil-amino} -etil) -8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P2.1 a P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,5R*,6R*) -(6-hidroxi-8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-il) -acético na etapa P2.1 e [3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina na etapa P2.2.

LC-MS: $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+$: 460,29.

Exemplo 36A: (1R*,5R*,6R*) -6-(2-{{3-(4-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil} -metil-amino} -etil) -8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,5R*,6R*) -6-(2-{{3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil} -metil-amino} -etil) -8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-ol.

LC-MS: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+$: 530,32.

Exemplo 36B: (1R*,5R*,6R*) -6-(2-{[3-(4-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-il éster de ácido rac-
 5 **3,3,3-trifluoro-propiónico**

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se cloreto de 3,3,3-trifluoropropionil e rac-(1R*,5R*,6R*) -6-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -
 10 etil) -8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-ol.

LC-MS: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+$: 570,29.

Exemplo 37: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-Metoxi-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

15 Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 até P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético e [3-(4-metoxi-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

20 LC-MS: $t_R = 0,74$ min; $[M+H]^+$: 460,46.

Exemplo 37A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-Metoxi-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

25 Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-

ol.

LC-MS: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+$: 530,52.

Exemplo 38: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[2-(3,4-Dietoxi-fenil) -etil] -etil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 até P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético e [2-(3,4-dietoxi-fenil) -etil] -etil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+$: 464,51.

Exemplo 38A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[2-(3,4-Dietoxi-fenil) -etil] -etil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[2-(3,4-dietoxi-fenil) -etil] -etil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+$: 534,55.

Exemplo 39: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(3,4-Dimetoxi-fenil) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 a P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético e [3-(3,4-dimetoxi-fenil) -propil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+$: 436,48.

Exemplo 39A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(3,4-Dimetoxi-fenil) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

5 Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(3,4-dimetoxi-fenil) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+$: 506,25.

10 **Exemplo 40: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(3,4-Dietoxi-fenil) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-ol**

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 a P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se ácido rac-
15 (1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético e [3-(3,4-dietoxi-fenil) -propil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+$: 464,33.

20 **Exemplo 40A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(3,4-Dietoxi-fenil) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico**

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(3,4-dietoxi-fenil) -propil] -metil-amino) -etil) -5-
25 fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+$: 534,29.

Exemplo 41: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-{2-[(3-Furo[2,3-b]piridin-5-il-propil) -metil-amino] -etil} -5-fenil-

biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 a P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético e (3-furo[2,3-b]piridin-5-il-propil) -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+$: 416,31.

Exemplo 41A: (1R*,2R*,4R*) -2-{2-[(3-Furo[2,3-b]piridin-5-il-propil) -metil-amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-{2-[(3-furo[2,3-b]piridin-5-il-propil) -metil-amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+$: 487,26.

Exemplo 42: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{Metil-[3-(2-metil-furo[2,3-b]piridin-5-il) -propil] -amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 a P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético e metil-[3-(2-metil-furo[2,3-b]piridin-5-il) -propil] -amina.

LC-MS: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+$: 431,35.

Exemplo 42A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{metil-[3-(2-metil-furo[2,3-b]piridin-5-il) -propil] -amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-

isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{metil-[3-(2-metil-furo[2,3-b]piridin-5-il) -propil] -amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: t_R = 1,02 min; $[M+H]^+$: 501,27.

Exemplo 43: rac-N-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-Hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionamida

43.1 (Procedimento P3.1): rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-Metilamino-etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Dissolveram-se 4,28 g de (1R*,2R*,4R*) -2-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil éster de ácido rac-tolueno-4-sulfônico (vide Exemplo 1, procedimentos P1.1 e P1.2) em uma solução 8 M de MeNH₂ em EtOH (54 ml). A mistura foi submetida a agitação durante a noite sob 40°C, diluída com DCM e lavada com NaHCO₃ sat. A fase orgânica foi submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anh. e concentrada para proporcionar 2,73 g de rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-metilamino-etil) -5-fenil-bi-ciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol na forma de um sólido branco.

LC-MS: t_R = 0,72 min; $[M+H]^+$: 258,35.

43.2 (Procedimento P3.2): rac-N-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-Hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-

propionamida

Dissolveram-se 50 mg de rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-metilamino-etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol em DCM/AcOH. Adicionaram-se 46 mg de 3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-N-(3-oxo-propil) -propionamida e 50 mg de cianoboroidreto de sódio. A mistura de reação foi submetida a agitação durante 3 dias sob temperatura ambiente, resfriada rapidamente com -NaHCO₃ sat.e extraída com DCM. A fase orgânica foi lavada com salmoura, submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anh. e concentrada *in vacuo*. O material bruto resultante foi purificado por CC utilizando-se EtOAc/MeOH/NEt₃ 90/10/1 na forma de um eluente para proporcionar 49 mg de rac-N-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -3-metoxi-2-metoxi-metil-2-metil-propionamida na forma de um óleo amarelo.

LC-MS: t_R = 0.80 min; [M+H]⁺: 459.63.

Exemplo 43A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(3-Metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionilamino) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

43A.1 (Procedimento P3.3): (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionilamino) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Dissolveram-se 44 mg de rac-N-(3-{[2-

((1R*,2R*,4R*) -2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionamida em DCM anh. Adicionaram-se 50 mg de eterato etil brometo de magnésio e 77 mg de anidrido isobutírico. A mistura de reação foi submetida a agitação durante 5 h sob temperatura ambiente, resfriada rapidamente com -NaHCO₃ sat. e extraída com DCM. A fase orgânica foi lavada com -NaHCO₃ sat., submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anh. e concentrada *in vacuo*. O material bruto resultante foi purificado por CC utilizando-se EtOAc/MeOH/NEt₃ 98/2/1 na forma de um eluente para proporcionar 22 mg de (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionilamino) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico na forma de um óleo amarelado.

LC-MS: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+$: 529,74.

43A.2: Diidrocloreto de (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionilamino) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

O produto retro pode ser transformado no correspondente sal de diidrocloreto utilizando-se o procedimento P1.5 no Exemplo 1A.

Exemplo 44: rac-N-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-Hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -2-metoxi-2-metil-propionamida

Preparado de acordo com os procedimentos P3.1 e

P3.2 no Exemplo 43 utilizando-se 2-metoxi-2-metil-N-(3-oxo-propil) -propionamida.

LC-MS: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+$: 415,65.

Exemplo 44A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(2-Metoxi-2-metil-propionilamino) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P3.3 no Exemplo 43A utilizando-se rac-N-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -2-metoxi-2-metil-propionamida.

LC-MS: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+$: 485,54.

Exemplo 45: rac-N-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-Hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -2,2-dimetil-propionamida

Preparado de acordo com os procedimentos P3.1 e P3.2 no Exemplo 43 utilizando-se 2,2-dimetil-N-(3-oxo-propil) -propionamida.

LC-MS: $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+$: 399,63.

Exemplo 45A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(2,2-dimetil-propionilamino) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P3.3 no Exemplo 43A utilizando-se rac-N-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -2,2-dimetil-propionamida.

LC-MS: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+$: 469,64.

Exemplo 46: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-{2-[Metil-(3-piridin-3-il-propil) -amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P3.1 e
 5 P3.2 no Exemplo 43 utilizando-se 3-piridin-3-il-propionaldeído.

LC-MS: $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+$: 377,52.

Exemplo 46A: (1R*,2R*,4R*) -2-{2-[Metil-(3-piridin-3-il-propil) -amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico
 10

Preparado de acordo com o procedimento P.1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-{2-[metil-(3-piridin-3-il-propil) -amino] -etil} -5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-ol.

15 LC-MS: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+$: 447,38.

Exemplo 47A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4,5-Difenil-1H-imidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

20 47A.1 (Procedimento P4.1): rac-3-[4,5-Difenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil) -1H-imidazol-2-il] -N-[2-((1R*,2R*,4R*) -2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -N-metil-propionamida

Dissolveram-se 145 mg de ácido 3-[4,5-difenil-
 25 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil) -1H-imidazol-2-il] -propiónico em THF (0,13 ml) /DCM (0,5 ml). Adicionaram-se 0,160 ml de DIPEA, 50 mg de HOBt e 71 mg de EDC sucessivamente sob rt. A mistura de reação foi submetida

a agitação durante 5 min então adicionaram-se 80 mg de rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-metilamino-etil) -5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-ol sob rt. A mistura de reação foi submetida a agitação sob rt, então diluída com DCM e lavada com -NaHCO₃ sat.e salmoura. A fase orgânica foi submetida a secagem sobre Na₂SO₄ anh., filtrada e concentrada *in vacuo*. O material bruto resultante foi purificado por CC utilizando-se EtOAc/MeOH/NEt₃ na forma de um eluente a partir de 100/0/1 até 95/5/1 para proporcionar 189 mg de rac-3-[4,5-difenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil) -1H-imidazol-2-il] -N-[2-((1R*,2R*,4R*) -2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -N-metil-propionamida na forma de um óleo amarelo.

LC-MS: t_R = 1,04 min; [M+H]⁺: 662,51.

47A.2 (Procedimento P4.2): rac-(1R*,2R*,4R*) -2-[2-({3-[4,5-Difenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil) -1H-imidazol-2-il] -propil} -metil-amino) -etil] -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Adicionou-se gota a gota 0,241 ml de uma solução Red-Al (65% em tolueno) sob 0°C a uma solução de 131 mg de rac-3-[4,5-difenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil) -1H-imidazol-2-il] -N-[2-((1R*,2R*,4R*) -2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -N-metil-propionamida em tolueno (0,23 ml). A mistura de reação foi submetida a agitação durante 30 min sob 0°C e durante 2 h sob temperatura ambiente. A mistura foi vazada cuidadosamente em uma mistura de 1M-NaOH (1,75

ml) e gelo. A mistura foi submetida a agitação durante 5 min até a rt e extraída com tolueno. A fase aq. foi extraída com tolueno. As fases de tolueno combinadas foram lavadas com 1M-NaOH e salmoura, submetidas a se-
 5 cagem sobre Na₂SO₄ anh. e concentradas *in vacuo*. O material bruto resultante foi purificado por CC utilizando-se EtOAc/MeOH/NEt₃ na forma de eluente a partir de 100/0/1 até 95/5/1 para proporcionar 125 mg de rac-
 (1R*,2R*,4R*) -2-[2-({3-[4,5-difenil-1-(2-trimetilsilani-
 10 nil-etoximetil) -1H-imidazol-2-il] -propil} -metil-amino) -etil] -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol na forma de um óleo incolor.

LC-MS: t_R = 0,95 min; [M+H]⁺: 648,48.

47A.3 (Procedimento P4.3) (1R*,2R*,4R*) -2-[2-
 15 ({3-[4,5-Difenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil) -1H-imidazol-2-il] -propil} -metil-amino) -etil] -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P.1.4 no
 20 Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-[2-({3-[4,5-difenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil) -1H-imidazol-2-il] -propil} -metil-amino) -etil] -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

LC-MS: t_R = 1,05 min; [M+H]⁺: 718,64.

25 47A.4 (Procedimento P4.4) (1R*,2R*,4R*) -2-(2-
 {[3-(4,5-Difenil-1H-imidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil] -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

A uma solução de 30 mg de (1R*,2R*,4R*) -2-[2-
 ({3-[4,5-difenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil) -1H-
 imidazol-2-il] -propil} -metil-amino) -etil] -5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-
 5 isobutírico em 0,5 ml de THF anh.adicionou-se gota a
 gota 0,2 ml de uma solução 1M de TBAF em THF. A mistu-
 ra de reação foi submetida a refluxo durante 6 h, dilu-
 ída com DCM e lavada com -NaHCO₃ sat.. A fase orgânica
 foi submetida a secagem sobre anh. Na₂SO₄ e concentrada
 10 *in vacuo*. O material bruto resultante foi purificado
 por CC utilizando-se EtOAc/MeOH/NEt₃ a partir de
 100/0/1 até 90/10/1 na forma de um eluente para propor-
 cionar 14 mg de (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{{3-(4,5-difenil-
 1H-imidazol-2-il) -propil} -metil-amino} -etil) -5-
 15 fenil-bici-clo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-
 isobutírico na forma de um sólido amarelado.

LC-MS: t_R = 0,90 min; [M+H]⁺: 588,54.

47A.5 Diidrocloreto de (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{{3-(4,5-
 difenil-1H-imidazol-2-il) -propil} -metil-amino} -etil)
 20 -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido
 rac-isobutírico

O produto retro pode ser transformado no cor-
 respondente sal de diidrocloreto utilizando-se o proce-
 dimento P1.5 no Exemplo 1A.

25 **Exemplo 48: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-{2-[(3-Isoquinolin-4-
 il-propil) -metil-amino] -etil} -5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct -5-en-2-ol**

Preparado de acordo com os procedimentos P4.1 e

P4.2 no Exemplo 47 utilizando-se sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-isoquinolin-4-il-propiónico e um excedente maior DIPEA na etapa P4.1 e substituindo-se Red-Al por LiAlH₄ na etapa P4.2.

5 LC-MS: $t_R = 0,73$ min; $[M+H]^+$: 427,18.

Exemplo 48A: , (1R*,2R*,4R*) -2-{2-[(3-Isoquinolin-4-il-propil) -metil-amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

10 Preparado de acordo com o procedimento P.1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-{2-[(3-isoquinolin-4-il-propil) -metil-amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+$: 497,24.

15 **Exemplo 49:** rac-(1R*,2R*,4R*) -2-{2-[Metil-(3-quinolin-3-il-propil) -amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P4.1 e P4.2 no Exemplo 47 utilizando-se sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-quinolin-3-il-propiónico e um excedente maior de DIPEA na etapa P4.1.

LC-MS: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+$: 427,28.

Exemplo 49A: (1R*,2R*,4R*) -2-{2-[Metil-(3-quinolin-3-il-propil) -amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

25 Preparado de acordo com o procedimento P.1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-{2-[metil-(3-quinolin-3-il-propil) -amino] -etil} -5-

fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+$: 497,21.

Exemplo 50: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-{2-[Metil-(3-quinolin-4-il-propil) -amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P4.1 e P4.2 no Exemplo 47 utilizando-se sal de ácido trifluoroacético de ácido 3-quinolin-4-il-propiónico e um excesso maior de DIPEA na etapa P4.1.

LC-MS: $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+$: 427,33.

Exemplo 50A: (1R*,2R*,4R*) -2-{2-[Metil-(3-quinolin-4-il-propil) -amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P.1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-{2-[metil-(3-quinolin-4-il-propil) -amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+$: 497,32.

Exemplo 51: rac-N-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-Hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida

51.1 (Procedimento P5.1): Éster terc-butílico de ácido rac-(2-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-Hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-carbamoil} -etil) -carbâmico

A uma solução de 159 mg de BOC-beta-alanina em 4 ml de DCM adicionaram-se 0,36 ml de DIPEA e 113 mg de

HOBt. Depois de submetida a agitação durante 15 min, adicionaram-se 300 mg de rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-metilamino-etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol em 4 ml DCM seguidos por 161 mg de EDCI. A suspensão
 5 resultante foi submetida a agitação durante 2 h sob rt, então resfriada rapidamente com água. A fase aquosa foi reextraída com DCM, as fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO₃ aq. sat., submetidas a secagem e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por TLC
 10 de preparação com EtOAc para proporcionar 168 mg de éster *terc*-butílico de ácido rac-(2-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-carbamoil} -etil) -carbâmico na forma de uma espuma branca.
 15 LC-MS: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+$: 429,17.

51.2 (Procedimento P5.2): rac-(1R*,2R*,4R*) -2-
{2-[Metil-(3-metilamino-propil) -amino] -etil} -5-
fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

A uma solução fria de 88 mg de éster *terc*-
 20 butílico de ácido rac-(2-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-carbamoil} -etil) -carbâmico em 5 ml de THF adicionou-se gota a gota 0.5 ml Red-Al, 65% tolueno. O banho de gelo foi removido e a mistura de reação foi aquecida
 25 até 60°C durante 1,5 h. A reação foi refrigerada com um banho de gelo e resfriada rapidamente mediante adição cuidadosa de 1M NaOH. Depois de submetida a agitação durante 10 min, as 2 fases foram separadas e a fase or-

gânica foi concentrada *in vacuo* para obter-se 80 mg de rac-(1R*,2R*,4R*) -2-{2-[metil-(3-metilamino-propil) - amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol bruto na forma de um óleo amarelo.

5 LC-MS: $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+$: 329,22

51.3 (Procedimento P5.3): rac-N-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-Hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) - etil] -metil-amino} -propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida

10 A uma solução de 65 mg de ácido 3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propiónico em 0,5 ml DCM adicionou-se 0,14 ml DIPEA seguido por 133 mg de HSOBU. A mistura resultante foi submetida a agitação sob rt durante 20 min antes de se adicionarem 88 mg de rac-

15 (1R*,2R*,4R*) -2-{2-[metil-(3-metilamino-propil) - amino] -etil} -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol, dissolvidos em 1 ml de DCM. Depois de submetida a agitação durante a noite a reação foi resfriada rapidamente com água. A fase aquosa foi extraída com DCM, as fa-

20 ses orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas a secagem e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por CC com EtOAc-MeOH (3:1) para se obterem 115 mg de rac-N-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-hidroxi-5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-

25 amino} -propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida na forma de um óleo incolor.

LC-MS: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+$: 473,35.

Exemplo 51A: (1R*,2R*,4R*) -2-[2-((3-[3-Metoxi-2-

**metoximetil-2-metil-propionil) -metil-amino] -propil} -
metil-amino) -etil] -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
il éster de ácido rac-isobutírico**

Preparado de acordo com o procedimento P.1.4 no

- 5 Exemplo 1A utilizando-se rac-N-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -
2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -
metil-amino} -propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2,N-
dimetil -propionamida.

LC-MS: t_R = 0,97 min; $[M+H]^+$: 543,67.

- 10 **Exemplo 52: rac-N-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-hidroxi-6-
metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -
metil -amino} -propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2,N-
dimetil-propionamida**

Preparado de acordo com os procedimentos P1.1,

- 15 P1.2, P3.1, e P5.1 até P5.3 utilizando-se éster terc-
butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-6-
metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético na
etapa P1.1.

LC-MS: t_R = 0,86 min; $[M+H]^+$: 453,71.

- 20 **Exemplo 52A: (1R*,2R*,4R*) -2-[2-({3-[3-metoxi-2-
metoximetil-2-metil-propionil) -metil-amino] -propil} -
metil-amino) -etil] -6-metil-5-propil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-
isobutírico**

- 25 Preparado de acordo com o procedimento P.1.4 no
Exemplo 1A utilizando-se rac-N-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -
2-hidroxi-6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)
-etil] -metil-amino} -propil) -3-metoxi-2-metoximetil-

2,N-dimetil-propionamida.

LC-MS: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+$: 523,66.

Exemplo 53: rac-N-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-hidroxi-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida

Preparado de acordo com os procedimentos P1.1, P1.2, P3.1, e P5.1 até P5.3 utilizando-se éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético na etapa P1.1.

LC-MS: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+$: 487,31.

Exemplo 53A: (1R*,2R*,4R*) -2-[2-((3-[(3-Metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionil) -metil-amino] -propil) -metil-amino) -etil] -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P.1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-N-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-hidroxi-6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida.

LC-MS: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+$: 557,68.

Exemplo 53B: rac-(1R*,2S*,4R*) -N-(3-{[2-(2-hidroxi-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida

Preparado de acordo com os procedimentos P1.1, P1.2, P3.1, e P5.1 até P5.3 utilizando-se o racemato

secundário éster terc-butílico de ácido rac-(1R*,2S*,4R*) -(2-hidroxi-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético na etapa P1.1.

LC-MS: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+$: 487,75.

- 5 **Exemplo 53C:** (1R*,2S*,4R*) -2-[2-({3-[(3-Metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionil) -metil-amino] -propil} -metil-amino) -etil] -5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

- Preparado de acordo com o procedimento P.1.4 no
10 **Exemplo 1A** utilizando-se rac-(1R*,2S*,4R*) -N-(3-{[2-(2-hidroxi-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida.

LC-MS: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+$: 557,35.

- 15 **Exemplo 54:** (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol ou (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

- 20 Preparado de acordo com os procedimentos P1.2 to P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se o enantiômero A de rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-hidroxi-etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol (vide exemplo 1.1A na etapa P1.2) e [3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-
25 amina na etapa P1.3.

LC-MS: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+$: 446,14.

Exemplo 54A: (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-

fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico ou (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se o 2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol retro (composto do exemplo 54).

LC-MS: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+$: 516,27.

Exemplo 55: (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol ou (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P1.2 to P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se o enantiômero B de rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-hidroxi-etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol (vide exemplo 1.1A na etapa P1.2) e [3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina na etapa P1.3.

LC-MS: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+$: 446,17.

Exemplo 55A: (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4-Metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico ou (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-

fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido iso-butírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se o 2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol retro (composto do exemplo 55).

LC-MS: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+$: 516,28.

Exemplo 56: rac-N-[2-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-Hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -1H-benzoimidazol-4-il] -acetamida

Preparado de acordo com os procedimentos P1.1 to P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se N-[2-(3-metilamino-propil) -1H-benzoimidazol-4-il] -acetamida na forma de um sal de cloridrato na etapa P1.3.

LC-MS: $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+$: 473,21.

Exemplo 56A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-Acetilamino-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-N-[2-(3-{[2-((1R*,2R*,4R*) -2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -etil] -metil-amino} -propil) -1H-benzoimidazol-4-il] -acetamida.

LC-MS: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+$: 543,27.

Exemplo 57: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-

fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 a P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético e [3-(4-cloro-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+$: 450,21.

Exemplo 57A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+$: 520,13.

Exemplo 58: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(7-Cloro-4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 a P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético e [3-(7-cloro-4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+$: 479,89.

Exemplo 58A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(7-Cloro-4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-

isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(7-cloro-4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: t_R = 1,00 min; $[M+H]^+$: 550,03

Exemplo 59: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(4,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 a P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético e [3-(4,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

LC-MS: t_R = 0,79 min; $[M+H]^+$: 476,19.

Exemplo 59A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(4,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(4,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: t_R = 0,88 min; $[M+H]^+$: 546,24.

Exemplo 60: (1R,2R,4R) -2-(2-([3-(4,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol ou (1S,2S,4S) -2-(2-

{[3-(4,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-
ol

60.1: Ácido (1R,2R,4R) -(2-Hidroxi-5-fenil-biciclo
5 [2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético ou ácido (1S,2S,4S) -(2-
hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético

Preparado de acordo com o procedimento P2.1 no
Exemplo 21 utilizando-se o enantiômero A de éster *terc*-
butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-
10 fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético (vide
K1A.6)

LC-MS: $t_R = 0,91$ min; $[M-H_2O+H]^+$: 241,05.

60.2: (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4,6-Dimetoxi-1H-benzoimida-
zol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
15 biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-ol ou (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-
(4,6-dime-toxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-
amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 a
P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se o ácido (2-hidroxi-5-
20 fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético retro e [3-
(4,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-
amina.

LC-MS: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+$: 476,09.

Exemplo 60A: (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4,6-dimetoxi-1H-
25 benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-
fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobu-
tírico ou (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4,6-dimetoxi-1H-
benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-

fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se o 2-(2-([3-(4,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol retro (composto do exemplo 60).

LC-MS: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+$: 546,11.

Exemplo 61: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 to P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético e [3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+$: 476,13.

Exemplo 61A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+$: 546,23.

Exemplo 62: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(4,6-Bis-trifluorometila-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-

amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 a P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético e [3-(4,6-bis-trifluorometila-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+$: 551,94.

Exemplo 62A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4,6-bis-trifluorometila-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(4,6-bis-trifluorometila-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 1,07$ min; $[M+H]^+$: 622,01

Exemplo 63: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-[2-({3-[4-(2-Metoxi-etoxi) -1H-benzoimidazol-2-il] -propil} -metil-amino) -etil] -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 a P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético e {3-[4-(2-metoxi-etoxi) -1H-benzoimidazol-2-il] -propil} -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+$: 490,18.

Exemplo 63A: (1R*,2R*,4R*) -2-[2-({3-[4-(2-Metoxi-etoxi) -1H-benzoimidazol-2-il] -propil} -metil-amino) -

etil] -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-[2-({3-
5 [4-(2-metoxi-etoxi) -1H-benzoimidazol-2-il] -propil} -metil-amino) -etil] -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+$: 560,07.

**Exemplo 64: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(4,5-Dimetoxi-
10 7-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol**

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 até P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-
15 en-2-il) -acético e [3-(4,5-dimetoxi-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+$: 490,09.

**Exemplo 64A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(4,5-Dimetoxi-7-
20 metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico**

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-([3-(4,5-dimetoxi-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
25 metil-amino) -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+$: 560,03.

Exemplo 65: (1R,2R,4R) -2-(2-([3-(4,5-Dimetoxi-7-metil-

1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -
 5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol ou (1S,2S,4S) -2-
 (2-{[3-(4,5-dimetoxi-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -
 propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-
 5 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 a
 P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se o enantiômero A de á-
 cido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-
 biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético (vide exemplo
 10 60.1) e [3-(4,5-dimetoxi-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il)
 -propil] -metil-amina.

LC-MS: t_R = 0,78 min; $[M+H]^+$: 490,10.

Exemplo 65A: (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4,5-Dimetoxi-7-
 metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -
 15 etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de á-
 cido isobutírico ou (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4,5-dimetoxi-
 7-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -
 etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de á-
 cido isobutírico

20 Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no
 Exemplo 1A utilizando-se o 2-(2-{[3-(4,5-dimetoxi-7-
 metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -
 etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol retro (com-
 posto do exemplo 65).

25 LC-MS: t_R = 0,88 min; $[M+H]^+$: 560,09.

Exemplo 66: rac-(1R*,5R*,6R*) -6-(2-{[3-(7-Metoxi-4-
 metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -
 etil) -8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P2.1 a P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R*,5R*,6R*) -6-hidroxi-8-fenil-biciclo [3.2.2]non-8-en-6-il) -acético na etapa P2.1 e [3-(7-metoxi-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-
 5 amina na etapa P2.2.

LC-MS: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+$: 474,14.

**Exemplo 66A: (1R*,5R*,6R*) -6-(2-{[3-(7-Metoxi-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -
 10 8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-il éster de ácido rac-isobutírico**

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,5R*,6R*) -6-(2-{[3-(7-metoxi-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
 15 metil-amino} -etil) -8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-ol.

LC-MS: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+$: 544,45.

**Exemplo 67: (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-
 20 fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol ou (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol**

67.1: Ácido (1R,2R,4R) -(2-Hidroxi-5-fenil-biciclo
 25 [2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético ou ácido (1S,2S,4S) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético

Preparado de acordo com o procedimento P2.1 no Exemplo 21 utilizando-se o enantiômero B de éster *terc*-

butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético (vide K1A.6).

LC-MS: $t_R = 0,91$ min; $[M-H_2O+H]^+$: 241,10.

5 67.2: (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-ol ou (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4,7-dime-toxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

10 Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 a P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se o ácido (2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético retro e [3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

15 LC-MS: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+$: 476,09.

Exemplo 67A: (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico ou (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido iso-
20 **butírico**

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se o 2-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol retro (composto de exemplo 67).

LC-MS: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+$: 546,19.

Exemplo 68: **rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{Metil-[3-(4-trifluorometoxila-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol**

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 a
 5 P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético e metil-[3-(4-trifluorometoxila-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -amina.

LC-MS: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+$: 500,02.

10 **Exemplo 68A:** **(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{metil-[3-(4-trifluoro-metoxila-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico**

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no
 15 Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{metil-[3-(4-trifluorometoxila-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

LC-MS: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+$: 569,97.

20 **Exemplo 69:** **rac-(1R*,5R*,6R*) -6-(2-{[3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-ol**

Preparado de acordo com os procedimentos P2.1 a
 P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se éster terc-butílico de
 25 ácido rac-(1R*,5R*,6R*) -6-hidroxi-8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-il) -acético na etapa P2.1 e [3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina na etapa P2.2.

LC-MS: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+$: 490,06.

Exemplo 69A: (1R*,5R*,6R*) -6-(2-{[3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-il éster de ácido rac-
5 isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,5R*,6R*) -6-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-ol.

10 LC-MS: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+$: 560,05.

Exemplo 70: (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzo-imidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol ou (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
15 metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P2.2 a P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se o enantiômero A de ácido rac-(1R*,2R*,4R*) -(2-hidroxi-5-fenil-biciclo
20 [2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético (vide exemplo 60.1) e [3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina.

LC-MS: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+$: 476,09.

Exemplo 70A: (1R,2R,4R) -2-(2-{[3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico ou (1S,2S,4S) -2-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-
25

fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se o 2-(2-([3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol retro (composto do exemplo 70).

LC-MS: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+$: 546,11.

Exemplo 71A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{Metil-[3-(4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-il) -propil] -amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com os procedimentos P4.1 a P4.4 no Exemplo 47A utilizando-se ácido 3-[4-metil-5-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil) -1H-imidazol-2-il] -propiônico.

LC-MS: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+$: 526,13.

Exemplo 72A: (1R*,2R*,4R*) -2-[2-([3-[5-(2-Metoxifenil) -1H-imidazol-2-il] -propil] -metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com os procedimentos P4.1 a P4.4 no Exemplo 47A utilizando-se ácido 3-[5-(2-metoxifenil) -1-(2-trimetilsilanil-etoximetil) -1H-imidazol-2-il] -propiônico.

LC-MS: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+$: 542,05.

Exemplo 73A: (1R*,2R*,4R*,5S*) -2-(2-([3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-

fenil-biciclo[2.2.2]oct-2-il éster de ácido rac-
isobutírico e (1R*,2R*,4R*,5R*) -2-(2-{[3-(1H-
benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-
fenil-biciclo[2.2.2]oct-2-il éster de ácido rac-
5 isobutírico

A uma solução de 22 mg de (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{
[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -
etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de á-
cido rac-isobutírico dissolvido em 0.6 ml EtOH (evacua-
do 3 vezes com N₂) adicionaram-se 10 mg de Pd/C a 10%,
10 peso. A mistura de reação foi submetida a agitação sob
uma atmosfera de H₂ (balão) durante 1h, filtrada sobre
um chumaço de celite e a torta foi lavada com EtOH e
concentrada *in vacuo* para proporcionar (1R*,2R*,4R*) -
15 (5RS) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -
metil-amino} -etil) -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-2-il és-
ter de ácido isobutírico bruto na forma de uma mistura
de 2 racematos diastereoisoméricos. Purificação por CC
utilizando-se EtOAc/MeOH 2/1 proporcionou 5 mg de race-
20 mato A e 6 mg de racemato B, os dois na forma de óleos
incolores.

LC-MS: t_R = 0,83 min; [M+H]⁺: 488,35. (racemato A)

LC-MS: t_R = 0,83 min; [M+H]⁺: 488,36. (racemato B)

**Exemplo 74: (1S,4S,5R) -5-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-
25 il) -propil] -metil-amino} -etil) -2-fenil-2-aza-
biciclo [2.2.2]octan-5-ol**

74.1: N-[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -2-((1S,4S,
5R) -5-hidroxi-2-fenil-2-aza-biciclo[2.2.2]oct-5-il) -

N-metil-acetamida

Preparado de acordo com os procedimentos P2.1 a P2.2 no Exemplo 21 utilizando-se éster *terc*-butílico de ácido((1S,4S) -(5RS) -5-hidroxi-2-fenil-2-aza-biciclo
5 [2.2.2]oct-5-il) -acético.

LC-MS (diastereoisômero principal): $t_R = 0,76$ min;
[M+H]⁺: 433,60.

LC-MS (diastereoisômero secundário): $t_R = 0,68$ min;
[M+H]⁺: 433,59.

10 74.2: (1S,4S,5R) -5-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -
propil] -metil-amino} -etil) -2-fenil-2-aza-
biciclo[2.2.2] octan-5-ol

Preparado de acordo com o procedimento P2.3 no Exemplo 21 utilizando-se N-[3-(1H-benzimidazol-2-il) -
15 propil] -2-((1S,4S,5R) -5-hidroxi-2-fenil-2-aza-biciclo[2.2.2]oct-5-il) -N-metil-acetamida (diastereoisômero principal).

LC-MS: $t_R = 0,67$ min; [M+H]⁺: 419,62.

Exemplo 74A: (1S,4S,5R) -5-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -2-fenil-2-aza-biciclo [2.2.2]oct-5-il éster de ácido isobutírico
20

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se (1S,4S,5R) -5-(2-{[3-(1H-benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -2-
25 fenil-2-aza-biciclo[2.2.2]octan-5-ol.

LC-MS: $t_R = 0,80$ min; [M+H]⁺: 489,67.

Exemplo 75: rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -

biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P1.1 a P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se éster *terc*-butílico de ácido rac-((1R*,2R*,4R*) -2-hidroxi-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il) -acético.

LC-MS: $t_R = 0,60$ min; $[M+H]^+$: 340,41

Exemplo 75A: (1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2R*,4R*) -2-(2-{[3-(1H-benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+$: 410,37

Exemplo 76: rac-(1R*,2R*,4R*,5R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-metoxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]octan-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P1.1 a P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se éster *terc*-butílico de ácido rac-((1R*,2R*,4R*,5R*) -2-hidroxi-5-metoxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-2-il) -acético (intermediário K9A) e [3-(1H-benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amina na etapa P1.3.

LC-MS: $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+$: 448,59

Exemplo 76A: (1R*,2R*,4R*,5R*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-metoxi -5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-2-il éster de ácido rac-Isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se *rac*-(1R*,2R*,4R*,5R*) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-metoxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]octan-2-ol.

5 LC-MS: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+$: 518,65

Exemplo 77: *rac*-(1R*,2S*,4R*,5S*) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-metoxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]octan-2-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P1.1 a 10 P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se éster *terc*-butílico de ácido *rac*-((1R*,2S*,4R*,5S*) -2-hidroxi-5-metoxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-2-il) -acético (intermediário K9C) e [3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina na etapa P1.3.

15 LC-MS: $t_R = 0,70$ min; $[M+H]^+$: 448,59

Exemplo 77A: (1R*,2S*,4R*,5S*) -2-(2-{[3-(1H-Benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-metoxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-2-il éster de ácido *rac*-isobutírico

20 Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se *rac*-(1R*,2S*,4R*,5S*) -2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-metoxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]octan-2-ol.

LC-MS: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+$: 518,68

25 **Exemplo 78: *rac*-(1R*,2R*,4R*,5S*) -2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -5-metoxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]octan-2-ol**

Preparado de acordo com os procedimentos P1.1

to P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se éster *terc*-butílico de ácido *rac*-(1R*,2R*,4R*,5S*) -2-hidroxi-5-metoxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-2-il) -acético (intermediário K9B) e [3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amina
 5 na etapa P1.3.

LC-MS: $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+$: 448,56

**Exemplo 79: *rac*-(1R*,2R*,4R*,5R*) -5-(2-{[3-(1H-Benzoi-
 midazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -3'H-espiro
 (biciclo[2.2.2]octano-2,1'-iatenzofuran) -5-ol**

10 Preparado de acordo com os procedimentos P1.1 a P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se éster *terc*-butílico de ácido *rac*-(1R*,2R*,4R*,5R*) -5-hidroxi-(3'H-espiro(biciclo[2.2.2]octano-2,1'-iatenzofuran) -5-il) -acético (intermediário K10A) e [3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil]
 15 -metil-amina na etapa P1.3.

LC-MS: $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+$: 446,55

**Exemplo 79A: (1R*,2R*,4R*,5R*) -5-(2-{[3-(1H-Benzoi-
 midazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -3'H-espiro
 (biciclo[2.2.2]octano-2,1'-iatenzofuran) -5-il éster de
 20 ácido *rac*-isobutírico**

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se *rac*-(1R*,2R*,4R*,5R*) -5-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil)
 25 iatenzofuran) -5-ol.

LC-MS: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+$: 516,61

**Exemplo 80: *rac*-(1R*,2S*,4R*,5R*) -5-(2-{[3-(1H-Benzoi-
 midazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -3'H-**

espiro (biciclo[2.2.2]octano-2,1'-iatenzofuran) -5-ol

Preparado de acordo com os procedimentos P1.1
to P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se éster *terc*-butílico
de ácido rac-(1R*,2S*,4R*,5R*) -5-hidroxi-(3'H-espiro(
5 biciclo[2.2.2]octano-2,1'-iatenzofuran) -5-il) -acético
(intermediário K10B) e [3-(1H-benzoimidazol-2-il) -
propil] -metil-amina na etapa P1.3.

LC-MS: $t_R = 0,69$ min; $[M+H]^+$: 446,55

Exemplo 80A: (1R*,2S*,4R*,5R*) -5-(2-{[3-(1H-Benzo-
10 **imidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -etil) -3'H-**
espiro (biciclo[2.2.2]octano-2,1'-iatenzofuran) -5-il
éster de ácido rac-isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no
Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,2S*,4R*,5R*) -5-(2-
15 {[3-(1H-benzoimidazol-2-il) -propil] -metil-amino} -
etil) -3'H-espiro(biciclo[2.2.2]octano-2,1'-
iatenzofuran) -5-ol.

LC-MS: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+$: 516,62

Testes biológicos**Ensaio de canal L *in vitro*:**

A atividade antagonista de canal L (valores IC_{50}) dos compostos da fórmula (I) é determinada de acordo com o seguinte método experimental.

Células de rim embrionárias humanas (HEK293) expressoras do canal $Ca_v1.2$ humano em adição às subunidades auxiliares $\beta-2a$ e $\alpha2\delta-1$, são desenvolvidas em meio de cultura (DMEM que contém soro fetal de bezerro desativado a quente a 10% (FCS), 100 U/ml penicilina, 100 μ g/ml estreptomicina, 100 μ g/ml G418, 40 μ g/ml de zeocina e 100 μ g/ml de higromicina). As células são semeadas sob 20.000 células/cavidade em placas estéreis de fundo transparente pretas de 384-cavidades (revestidas de poli-L-lisina, Becton Dickinson). As placas semeadas são incubadas durante a noite sob 37°C em 5% CO_2 . A solução de KCl é preparada como solução de cepas 80 mM em tampão de ensaio (HBSS contendo 0,1% BSA, 20 mM HEPES, 0,375g/l $NaHCO_3$, ajustado para pH 7,4 com NaOH) para o uso no ensaio sob uma concentração final de 20 mM. Os antagonistas são preparados como soluções de cepas 10 mM em DMSO, então diluídos em placas de 384 cavidades primeiro em DMSO, então em tampão de ensaio para se obterem 3x cepas. No dia do ensaio, adicionam-se 25 μ l de tampão de coloração (HBSS contendo 20 mM de HEPES, 0,375g/l $NaHCO_3$, e 3 μ M do indicador de cálcio fluorescente fluo-4 AM (1 mM de solução de cepa em DMSO, contendo 10% plurônico) a cada cavidade da placa semeada.

As placas de células de 384 cavidades são incubadas durante 60 min sob 37°C em CO₂ 5% seguido por lavagem com 2 x 50µl por cavidade utilizando-se tampão de ensaio deixando 50 µl/cavidade deste tampão para equilíbrio sob temperatura ambiente (30-60 min). Dentro da Leitora de Placas de Formação de Imagem Fluorescente (FLIPR, Molecular Devices), os antagonistas são adicionados à placa em um volume de 25 µl/cavidade, incubados durante 3 min e finalmente adicionam-se 25 µl/cavidade de solução KCl para despolarização celular. A fluorescência é medida para cada cavidade a intervalos de 2 segundos durante 8 minutos, e a área sob a curva de cada pico de fluorescência é comparada à área do pico de fluorescência induzido por 20 mM KCl com veículo no lugar do antagonista. Para cada antagonista, é então determinado o valor de IC₅₀ (a concentração (em nM) do composto necessário para inibir 50% da resposta de fluorescência induzida por KCl) até 10µM.

Os compostos dos exemplos 25, 75, e 10A foram testados >10µM neste ensaio. Os compostos dos exemplos 45, 48, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 53B, 60A, e 65A não foram testados neste ensaio. Os valores de IC₅₀ dos compostos dos demais 140 exemplos estão na faixa de 156 até 9777 nM com uma média de 1273 nM.

Ensaio de canal T *in vitro*:

A atividade antagonista de canal T (valores IC₅₀) dos compostos da fórmula (I) é determinada de a-

cordo com o seguinte método experimental e os dados estão expostos na Tabela 1.

Células de rim embrionárias humanas (HEK293) expressoras do canal $\text{Ca}_v3.1$ $\text{Ca}_v3.2$ ou $\text{Ca}_v3.3$ humano, respectivamente, são desenvolvidas em meio de cultura (DMEM que contém soro fetal de bezerro desativado a quente a 10% (FCS), 100 U/ml penicilina, 100 $\mu\text{g/ml}$ estreptomicina e 1 mg/ml de G418). As células são semeadas a 20.000 células/cavidade em placas estéreis de fundo transparente pretas de 384-cavidades (revestidas de poli-L-lisina, Becton Dickinson). As placas semeadas são incubadas durante a noite a 37°C em CO_2 a 5%. A solução de Ca^{2+} é preparada como solução de cepas de 100 mM em cloreto de tetraetilamônio 50 mM HEPES, 2,5 mM CaCl_2 , 5 mM de KCl, 1 mM de MgCl_2 , ajustado para pH 7,2 com hidróxido de TEA, para o uso no ensaio sob uma concentração final de 10 mM. Os antagonistas são preparados como soluções de cepas 10 mM em DMSO, então diluídos em placas de 384 cavidades, primeiro em DMSO, então em 100 mM de cloreto de TEA, 50 mM HEPES, 2,5 mM de CaCl_2 , 5 mM de KCl, 1 mM de MgCl_2 , ajustado para pH 7,2 com hidróxido de TEA, para obtenção de 9x cepas. No dia do ensaio, adicionam-se 25 μl de tampão de coloração (HBSS contendo 20 mM de HEPES, 0,375g/l NaHCO_3 , e 3 μM do indicador de cálcio fluorescente fluo-4 AM (1 mM de solução de cepa em DMSO, contendo 10% plurônico) a cada cavidade da placa semeada. As placas de células de 384 cavidades são incubadas durante 60 min sob 37°C em CO_2

5% seguido por lavagem com 2 x 50µl por cavidade utilizando-se HBSS contendo 0,1% de BSA, 20 mM de HEPES, 0,37 g/l de NaHCO₃, deixando 50 µl/cavidade deste tampão para equilíbrio sob temperatura ambiente (30-60 min). Dentro da Leitora de Placas de Formação de Imagem Fluorescente (FLIPR, Molecular Devices), os antagonistas são adicionados à placa em um volume de 6,25 µl/cavidade, incubados durante 3 min e finalmente adicionam-se 6,25 µl/cavidade de solução Ca²⁺. A fluorescência é medida para cada cavidade a intervalos de 2 segundos durante 8 minutos, e a área sob a curva de cada pico de fluorescência é comparada à área do pico de fluorescência induzido por 10 mM Ca²⁺ com veículo no lugar do antagonista. Para cada antagonista, é determinado o valor de IC₅₀ (a concentração (em nM) do composto necessário para inibir 50% da resposta de fluorescência induzida por Ca²⁺) até 10µM.

Tabela 1:

Composto	IC ₅₀	Composto	IC ₅₀	Composto	IC ₅₀	Composto	IC ₅₀
1	2295	2	5982	3	6632	4	3607,8
5	8415	6	4854,5	7	4401,5	8	1792
9	>10000	10	5867,5	11	>10000	12	>10000
13	2728	14	8951,5	15	>10000	16	5689,5
17	1255	18	1337	19	1570	20	>10000
21	3470	22	>10000	23	3309,5	24	>10000
25	>10000	26	>10000	27	>10000	28	2531
29	>10000	30	1784,5	31	2575,5	32	1481,5
33	2993	34	2563	36	1334	37	6650,5
38	6698	39	>10000	40	3326,5	41	>10000
42	>10000	43	>10000	44	>10000	45	NA
46	>10000	48	NA	49	>10000	50	>10000
51	>10000	52	NA	53	NA	54	NA
55	NA	56	NA	57	NA	58	NA
59	NA	60	NA	61	NA	62	NA
63	NA	64	NA	65	NA	66	NA
67	NA	68	NA	69	NA	70	NA
74	6074	75	>10000	76	>10000	77	9099
78	>10000	79	2917	80	3710	1A	4938
2^A	2308	3A	4601	4A	4222	5A	3454
6^A	6831	7A	3141,5	8A	1626	9A	2337
10^A	>10000	11A	4651	12A	4234	13A	4339
14^A	3178	15A	8631,5	16A	2391	17A	1371
17B	751	17C	550,5	18A	2054	19A	1705
20^A	4566	21A	2420	22A	6932	23A	4009

24^A	2750	25A	1591	26A	2091	26B	>10000
26C	4638,3	26D	1047	26E	1112	26F	951
26G	935	27A	6738	27B	4734,5	28A	3456
29^A	4506	30A	1246,5	31A	2604	32A	3392
33^A	1656	34A	4335	35A	1335	36A	1005,5
36B	2446	37A	935	38A	2511,5	39A	7493
40^A	8928,5	41A	8262	42A	>10000	43A	2709
44^A	>10000	45A	1704,5	46A	2558,5	47A	8030
48^A	>10000	49A	8504	50A	>10000	51A	4429
52^A	4208	53A	688	53B	NA	53C	906
54^A	1143	55A	1067	56A	2525	57A	1985
58^A	762	59A	952	60A	NA	61A	571
62^A	469	63A	1441	64A	914	65A	NA
66^A	680	67A	778	68A	839	69A	727
70^A	793	71A	1454	72A	2290	73A	1750
73^A	2004	74A	8601	75A	1781	76A	2124
77^A	2629	79A	9474	80A	4176		

NA = não disponível / não testado

Efeito em Corações Isolados de acordo com o método de Langendorff (Lgdf)

5 Os compostos foram testados quanto ao seu potencial de reduzir a pressão sanguínea e seu efeito na contratilidade do músculo do coração. Os valores EC₅₀ nos corações de camundongo isolados foram determinados de acordo com o Litersobure (Doring HJ., The isolated

10 perfused heart de acordo com a técnica Langendorff - função--aplicação, Physiol. Bohemoslov. **1990**, 39(6),

481-504; Kligfield P, Horner H, Brachfeld N., A model of graded ischemia in isolated perfused rat heart, J. Appl. Physiol. **1976** Jun, 40(6), 1004-8).

Os compostos do exemplo 51 foram medidos utilizando-se o procedimento descrito anteriormente na experiência de Langendorff. Os valores de EC₅₀ medidos ficaram situados na faixa de 4 a 669 nM com uma média de 37 nM. Os resultados para os compostos selecionados encontram-se expostos na tabela 2.

10 **Tabela 2:**

Composto do Exemplo	Lgdiff EC ₅₀ [nM]
2A	15
10A	13
17A	12
21A	10
26C	4
46A	9
61A	5

independentemente representam hidrogênio; alquila(C₁₋₅); arila, que é não-substituída, ou independentemente mono-, di-, ou tri-substituída, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C₁₋₄), alcoxila(C₁₋₄), halogênio, trifluorometila, trifluorometoxila, ciano, e cicloalquila(C₃₋₆); ou heteroarila, que é não-substituída, ou independentemente mono-, di-, ou tri-substituída, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C₁₋₄), alcoxila(C₁₋₄), halogênio, ciano, trifluorometila, e trifluorometoxila; com a condição de que no caso de **R**² representar arila ou heteroarila, **R**¹ não pode representar arila ou heteroarila, em que o arila e heteroarila independentemente são não-substituídos ou substituídos como definido anteriormente;

R³ representa hidrogênio, ou -CO-**R**³¹;

R³¹ representa alquila(C₁₋₅), fluoroalquila(C₁₋₃), cicloalquila(C₃₋₆), cicloalquila(C₃₋₆)-alquila(C₁₋₃), alcoxila(C₁₋₅), alcoxila(C₁₋₂)-alquila(C₁₋₃), ou **R**³²**R**³³N-;

R³² representa alquila(C₁₋₅);

R³³ representa hidrogênio, ou alquila(C₁₋₅);

n representa o inteiro 1, 2, 3, ou 4;

B representa um grupo -(CH₂)_m-, em que **m** representa o inteiro 1, 2, 3, 4, ou 5; ou **B** em conjunto com **R**⁴ e o átomo de nitrogênio ao qual **B** e **R**⁴ estão ligados formam um anel saturado de 4- a 6-elementos;

A representa uma cadeia de alcan-diil(C₁₋₃) linear, em que a dita cadeia de alcan-diil(C₁₋₃) linear é opcionalmente substituída com uma ou mais metila;

R⁴ representa hidrogênio; alquila(C₁₋₅); alcoxila(C₁₋

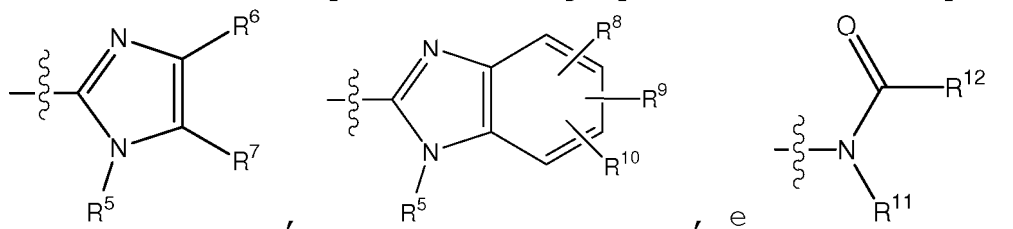
$_2$)-alquila(C_{1-3}); fluoroalquila(C_{1-3});

(C_{3-6})cicloalquila; cicloalquila(C_{3-6}) -alquila(C_{1-3}); ou R^4 em conjunto com B e o átomo de nitrogênio ao qual R^4 e B estão ligados formam um anel saturado de 4- a 6-elementos;

W representa arila, que é não-substituída, mono-, di-, ou tri-substituída, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C_{1-4}), alcoxila(C_{1-4}), halogênio, trifluorometila, trifluorometoxila, ciano, e cicloalquila(C_{3-6});

ou W representa heteroarila, que é não-substituída, mono-, di-, ou tri-substituída, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C_{1-4}), alcoxila(C_{1-4}), halogênio, ciano, trifluorometila, e trifluorometoxila;

ou W representa um grupo selecionado a partir de:



em que

R^5 representa hidrogênio, ou alquila(C_{1-5});

R^6 e R^7 representam independentemente hidrogênio; alquila(C_{1-5}); ou fenila, que é independentemente não-substituída, mono-, ou di-substituída, em que cada um substituinte é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C_{1-4}), alcoxila(C_{1-4}), halogênio e trifluorometila;

R^8 , R^9 e R^{10} representam independentemente hidrogênio, halogênio, alquila(C_{1-5}), hidroxila, alcoxila(C_{1-5}), -O-CO-(C_{1-5})alquila, fluoroalquila(C_{1-3}), fluoroalcoxila(C_{1-5}),

3), -COOH, -CO-(C₁₋₅)alcoxila,

alcoxila(C₁₋₂)-alcoxila(C₁₋₄), ou -NH-CO-alquila(C₁₋₅);

R¹¹ representa hidrogênio, ou alquila(C₁₋₅);

R¹² representa alquila(C₁₋₅), que é não-substituída, mono-, ou di-substituída, em que cada um substituinte é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de hidroxila e alcoxila(C₁₋₂);

ou **R¹²** representa um anel de carbono de quatro- a oito-elementos saturado que contém opcionalmente dois átomos de anel de oxigênio, pelo que os dois átomos de anel de oxigênio não ficam adjacentes um ao outro;

ou um sal de tal composto.

2. Composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a configuração da metade ligada em ponte de cicloexano, cicloexeno ou piperidina é tal que o substituinte R³-O- e a ligação em ponte **A** da metade de cicloexano, cicloexeno ou piperidina estão em relação *cis*;

ou um sal de tal composto.

3. Composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que **X** representa um átomo de carbono; **R^{1a}** e **R^{2a}** formam em conjunto uma ligação; **R¹** representa arila, que é não-substituída, mono-, di-, ou tri-substituída em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila(C₁₋₄), alcoxila(C₁₋₄), halogênio e trifluorometila; ou **R¹** representa heteroarila não-substituído; e **R²** representa hidrogênio ou alquila (C₁₋₅);

ou um sal de tal composto.

4. Composto da fórmula (I), de acordo com

qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que **A** representa $-(CH_2)_p-$, em que **p** representa o inteiro 2 ou 3;

ou um sal de tal composto.

5. Composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que **R³** representa $-CO-R^{31}$; e **R³¹** representa alquila(C_{1-5}), fluoroalquila(C_{1-3}), ou cicloalquila(C_{3-6});

ou um sal de tal composto.

6. Composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que **B** representa um grupo $-(CH_2)_m-$, e **m** representa o inteiro 1 até 3;

ou um sal de tal composto.

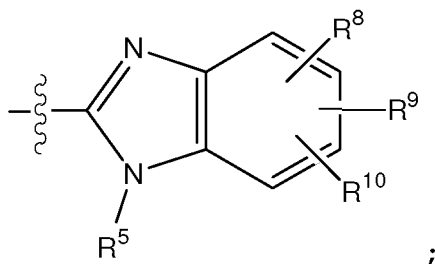
7. Composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que **n** representa o inteiro 2;

ou um sal de tal composto.

8. Composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que **R⁴** representa alquila(C_{1-5});

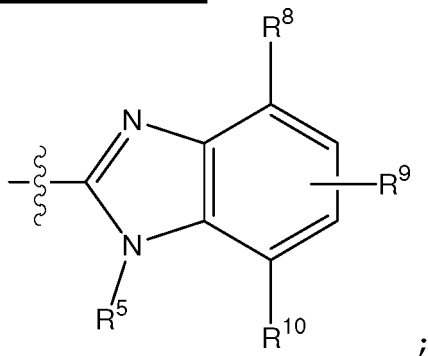
ou um sal de tal composto.

9. Composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que **W** representa



ou um sal de tal composto.

10. Composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que **W** representa



em que **R⁸** e **R¹⁰** são independentemente alcoxila (C₁₋₅), e **R⁵** e **R⁹** representam hidrogênio;

ou um sal de tal composto.

11. Composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado** pelo fato de que **W** representa -NR¹¹-CO-R¹² e **R¹²** representa alquila(C₁₋₅), que é não-substituída, mono-, ou di-substituída, em que cada um substituinte é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de alcoxila(C₁₋₂);

ou um sal de tal composto.

12. Composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de ser selecionado a partir dos seguintes compostos:

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-(3-metoxifenil)-biciclo[2.2.2]

oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-
propil]-metil-amino}-etil)-5-(3-metoxifenil)-biciclo[2.2.2]
oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-
propil]-metil-amino}-etil)-5-(2,6-dimetil-fenil)-biciclo[2.
2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-
propil]-metil-amino}-etil)-5-(2,6-dimetil-fenil)-biciclo[2.
2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-
propil]-metil-amino}-etil)-5-o-tolila-biciclo[2.2.2]oct-5-en-
2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-
propil]-metil-amino}-etil)-5-o-tolila-biciclo[2.2.2]oct-5-en-
2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-
propil]-metil-amino}-etil)-5-m-tolila-biciclo[2.2.2]oct-5-en-
2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-
propil]-metil-amino}-etil)-5-m-tolila-biciclo[2.2.2]oct-5-en-
2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-
propil]-metil-amino}-etil)-5-p-tolila-biciclo[2.2.2]oct-5-en-
2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-
propil]-metil-amino}-etil)-5-p-tolila-biciclo[2.2.2]oct-5-en-
2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-
propil]-metil-amino}-etil)-5-(3-fluoro-fenil)-biciclo[2.2.

2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-Benzimidazol-2-il)-
propil]-metil-amino}-etil)-5-(3-fluoro-fenil)-biciclo[2.2.
2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzimidazol-2-il)-
propil]-metil-amino}-etil)-5-(4-fluoro-fenil)-biciclo[2.2.
2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzimidazol-2-il)-
propil]-metil-amino}-etil)-5-(4-fluoro-fenil)-biciclo[2.2.
2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzimidazol-2-il)-
propil]-metil-amino}-etil)-5-piridin-3-il-biciclo[2.2.2] oct-
5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzimidazol-2-il)-
propil]-metil-amino}-etil)-5-piridin-3-il-biciclo[2.2.2] oct-
5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzimidazol-2-il)-
propil]-metil-amino}-etil)-5-naftalen-2-il-biciclo[2.2.2]
oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzimidazol-2-il)-
propil]-metil-amino}-etil)-5-naftalen-2-il-biciclo[2.2.2]
oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[2-(1H-benzimidazol-2-il)-etil] -
metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[2-(1H-benzimidazol-2-il)-etil] -
metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-{2-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-
metil-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-{2-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-
metil-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-{2-[metil-(3-fenil-propil)-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-{2-[metil-(3-fenil-propil)-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,3S,4S)-1,2,3,4,9,10-hexaidro-3-hidroxi-3-{N-metil-N-(3-benzimidazol-2-ilpropil)aminoetil}-1,4-etano-fenantreno;

(1R,3R,4R)-1,2,3,4,9,10-hexaidro-3-hidroxi-3-{N-metil-N-(3-benzimidazol-2-ilpropil)aminoetil}-1,4-etano-fenantreno;

éster metílico de ácido 2-(3-{[2-((1S,2S,4S)-2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico;

éster metílico de ácido 2-(3-{[2-((1R,2R,4R)-2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico;

éster metílico de ácido 2-(3-{[2-((1S,2S,4S)-2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-

amino}-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

éster metílico de ácido 2-(3-{[2-((1R,2R,4R)-2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-tiofen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-tiofen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-(4-metoxifenil)-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-(4-metoxifenil)-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-(2-metoxifenil)-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-(2-metoxifenil)-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-tiazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-tiazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-oxazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-

en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-oxazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(5,6-dicloro-1H-benzo-imidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(5,6-dicloro-1H-benzo-imidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(5,6-Dimetoxi-1H-benzo-imidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(5,6-Dimetoxi-1H-benzo-imidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(5-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(5-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(7-metoxi4-metil-1H-benzo-imidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo

[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(7-metoxi-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo

[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(7-etoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(7-etoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[2-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-etil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[2-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-etil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(7-isopropoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(7-isopropoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

2-(3-{[2-((1S,2S,4S)-2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-3H-benzoimidazol-4-ol;

2-(3-{[2-((1R,2R,4R)-2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-3H-benzoimidazol-4-ol;

(1S,5S,6S)-6-(2-{[3-(7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-

en-6-ol;

(1R,5R,6R)-6-(2-{[3-(7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4-metoxil-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4-metoxil-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[2-(3,4-dietoxi-fenil)-etil]-etil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[2-(3,4-dietoxi-fenil)-etil]-etil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(3,4-dietoxi-fenil)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(3,4-dietoxi-fenil)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-{2-[(3-furo[2,3-b]piridin-5-il-propil)-metil-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-{2-[(3-furo[2,3-b]piridin-5-il-propil)-metil-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{metil-[3-(2-metil-furo[2,3-b]piridin-5-il)-propil]-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]

oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{metil-[3-(2-metil-furo[2,3-b] piridin-5-il)-propil]-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ol;

N-(3-{[2-((1S,2S,4S)-2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionamida;

N-(3-{[2-((1R,2R,4R)-2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionamida;

N-(3-{[2-((1S,2S,4S)-2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-2-metoxi-2-metil-propionamida;

N-(3-{[2-((1R,2R,4R)-2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-2-metoxi-2-metil-propionamida;

N-(3-{[2-((1S,2S,4S)-2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-2,2-dimetil-propionamida;

N-(3-{[2-((1R,2R,4R)-2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-2,2-dimetil-propionamida;

(1S,2S,4S)-2-{2-[metil-(3-piridin-3-il-propil)-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-{2-[metil-(3-piridin-3-il-propil)-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-{2-[(3-isoquinolin-4-il-propil)-metil-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-{2-[(3-isoquinolin-4-il-propil)-metil-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-{2-[metil-(3-quinolin-3-il-propil)-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-{2-[metil-(3-quinolin-3-il-propil)-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-{2-[metil-(3-quinolin-4-il-propil)-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-{2-[metil-(3-quinolin-4-il-propil)-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

N-(3-{[2-((1S,2S,4S)-2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida;

N-(3-{[2-((1R,2R,4R)-2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida;

N-(3-{[2-((1S,2S,4S)-2-hidroxi-6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida;

N-(3-{[2-((1R,2R,4R)-2-hidroxi-6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida;

N-(3-{[2-((1S,2S,4S)-2-hidroxi-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida;

N-(3-{[2-((1R,2R,4R)-2-hidroxi-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida;

(1S,2R,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2S,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-

propil]-metil-amino}-etil)-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]
oct-5-en-2-ol;

N-(3-{[2-((1S,2R,4S)-2-hidroxi-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida;

N-(3-{[2-((1R,2S,4R)-2-hidroxi-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-3-metoxi-2-metoximetil-2,N-dimetil-propionamida;

N-[2-(3-{[2-((1S,2S,4S)-2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-1H-benzoimidazol-4-il]-acetamida;

N-[2-(3-{[2-((1R,2R,4R)-2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-1H-benzoimidazol-4-il]-acetamida;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(7-cloro-4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(7-cloro-4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4,6-dimetoxi-1H-benzo-

imidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo
[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzo-
imidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo
[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzo-
imidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo
[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4,6-bis-trifluorometila-1H-
benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4,6-bis-trifluorometila-1H-
benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-[2-({3-[4-(2-metoxi-etoxi)-1H-benzo-
imidazol-2-il]-propil}-metil-amino)-etil]-5-fenil-biciclo
[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-[2-({3-[4-(2-metoxi-etoxi)-1H-
benzoimidazol-2-il]-propil}-metil-amino)-etil]-5-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4,5-dimetoxi-7-metil-1H-
benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4,5-dimetoxi-7-metil-1H-
benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-
biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,5S,6S)-6-(2-{[3-(7-metoxi4-metil-1H-benzo-
imidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-8-fenil-biciclo
[3.2.2]non-8-en-6-ol;

(1R,5R,6R)-6-(2-{[3-(7-metoxi4-metil-1H-benzo-

imidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-8-fenil-biciclo
[3.2.2]non-8-en-6-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{metil-[3-(4-trifluorometoxila-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-amino}-etil)-5-fenil-biciclo
[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{metil-[3-(4-trifluorometoxila-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-amino}-etil)-5-fenil-biciclo
[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,5S,6S)-6-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-8-fenil-biciclo
[3.2.2]non-8-en-6-ol;

(1R,5R,6R)-6-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-8-fenil-biciclo
[3.2.2]non-8-en-6-ol;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol;

(1R,2R,4R,5R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-metoxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]
octan-2-ol;

(1S,2S,4S,5S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-metoxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]
octan-2-ol;

(1R,2S,4R,5S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-metoxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]
octan-2-ol;

(1S,2R,4S,5R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-metoxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]
octan-2-ol;

(1R,2R,4R,5S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-metoxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]octan-2-ol;

(1S,2S,4S,5R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-metoxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]octan-2-ol;

(1R,2R,4R,5R)-5-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-3'H-espiro(biciclo[2.2.2]octano-2,1'-isobenzofuran)-5-ol;

(1S,2S,4S,5S)-5-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-3'H-espiro(biciclo[2.2.2]octano-2,1'-isobenzofuran)-5-ol;

(1R,2S,4R,5R)-5-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-3'H-espiro(biciclo[2.2.2]octano-2,1'-isobenzofuran)-5-ol;

(1S,2R,4S,5S)-5-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-3'H-espiro(biciclo[2.2.2]octano-2,1'-isobenzofuran)-5-ol;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-(3-metoxi-fenil)-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-(3-metoxi-fenil)-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-(2,6-dimetil-fenil)-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-(2,6-dimetil-fenil)-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-o-tolila-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-o-tolila-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-m-tolila-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-m-tolila-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-p-tolila-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-p-tolila-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-(3-fluoro-fenil)-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-(3-fluoro-fenil)-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-(4-fluorofenil)-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-(4-fluorofenil)-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-piridin-3-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-piridin-3-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-naftalen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-naftalen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[2-(1H-benzoimidazol-2-il)-etil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[2-(1H-benzoimidazol-2-il)-etil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-{2-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-metil-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-{2-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-metil-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-{2-[metil-(3-fenil-propil)-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-{2-[metil-(3-fenil-propil)-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2R,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2S,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,3S,4S)-1,2,3,4,9,10-hexaidro-3-hidroxi-3-{N-metil-N-(3-benzimidazol-2-ilpropil)amino-etil}-1,4-etanofenantreno isobutírico;

éster de ácido (1R,3R,4R)-1,2,3,4,9,10-hexaidro-3-hidroxi-3-{N-metil-N-(3-benzimidazol-2-ilpropil)amino-etil}-1,4-etanofenantreno isobutírico;

éster metílico de ácido 2-(3-{[2-((1S,2S,4S)-2-isobutiriloxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico;

éster metílico de ácido 2-(3-{[2-((1R,2R,4R)-2-isobutiriloxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico;

éster metílico de ácido 2-(3-{[2-((1S,2S,4S)-2-isobutiriloxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

éster metílico de ácido 2-(3-{[2-((1R,2R,4R)-2-isobutiriloxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-etil]-metil-amino}-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-tiofen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-tiofen-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-(4-metoxifenil)-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-(4-metoxifenil)-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-(2-metoxifenil)-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-(2-metoxifenil)-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-tiazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-tiazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-oxazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-oxazol-2-il-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il ciclobutanocarboxílico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il ciclobutanocarboxílico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il 3,3,3-trifluoro-propiónico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il 3,3,3-trifluoro-propiónico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-([3-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino)-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-([3-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino)-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-([3-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino)-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il ciclopropanocarboxílico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-([3-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino)-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il ciclopropanocarboxílico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-([3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino)-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-([3-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino)-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-([3-(5-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino)-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-([3-(5-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino)-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-([3-(7-metoxi-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino)-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-([3-(7-metoxi-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino)-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(7-etoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(7-etoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[2-(7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-etil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[2-(7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-etil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(7-isopropoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(7-isopropoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(7-isobutiriloxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(7-isobutiriloxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(7-hidroxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(7-hidroxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,5S,6S)-6-(2-{[3-(7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-il isobutírico;

éster de ácido (1R,5R,6R)-6-(2-{[3-(7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-il isobutírico;

éster de ácido (1S,5S,6S)-6-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-il 3,3,3-trifluoro-propiónico;

éster de ácido (1R,5R,6R)-6-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-il 3,3,3-trifluoro-propiónico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4-metoxil-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4-metoxi-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[2-(3,4-dietoxi-fenil)-etil]-etil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[2-(3,4-dietoxi-fenil)-etil]-etil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(3,4-dietoxifenil)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(3,4-dietoxifenil)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-{2-[(3-furo[2,3-b]piridin-5-il-propil)-metil-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-{2-[(3-furo[2,3-b]piridin-5-il-propil)-metil-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{metil-[3-(2-metil-furo[2,3-b]piridin-5-il)-propil]-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{metil-[3-(2-metil-furo[2,3-b]piridin-5-il)-propil]-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionilamino)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionilamino)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(2-metoxi-2-metil-propionilamino)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(2-metoxi-2-metil-propionilamino)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(2,2-dimetil-propionilamino)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-{2-[metil-(3-piridin-3-il-propil)-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-{2-[metil-(3-piridin-3-il-propil)-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-{2-[(3-isoquinolin-4-il-propil)-metil-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-{2-[(3-isoquinolin-4-il-propil)-metil-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-{2-[metil-(3-quinolin-3-il-propil)-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-{2-[metil-(3-quinolin-3-il-propil)-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-{2-[metil-(3-quinolin-4-il-propil)-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-{2-[metil-(3-quinolin-4-il-propil)-amino]-etil}-5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-[2-({3-[(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionil)-metil-amino]-propil}-metil-amino)-etil]-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-[2-({3-[(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionil)-metil-amino]-propil}-metil-amino)-etil]-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-[2-({3-[(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionil)-metil-amino]-propil}-metil-amino)-etil]-6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-[2-({3-[(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionil)-metil-amino]-propil}-metil-amino)-etil]-6-metil-5-propil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2S,4S)-2-[2-({3-[(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionil)-metil-amino]-propil}-metil-amino)-etil]-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2R,4R)-2-[2-({3-[(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionil)-metil-amino]-propil}-metil-amino)-etil]-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1S,2R,4S)-2-[2-({3-[(3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionil)-metil-amino]-propil}-metil-

amino)-etil]-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

éster de ácido (1R,2S,4R)-2-[2-({3-[3-metoxi-2-metoximetil-2-metil-propionil)-metil-amino]-propil}-metil-amino)-etil]-5-metil-6-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isopropil-carbâmico;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster isopropil-carbâmico;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido 2-metoxi-2-metil-propiónico;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido 2-metoxi-2-metil-propiónico;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de isopropil éster de ácido carbônico;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de isopropil éster de ácido carbônico;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4-acetilamino-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4-acetilamino-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(7-cloro-4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(7-cloro-4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4,6-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4,6-bis-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4,6-bis-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S)-2-[2-({3-[4-(2-metoxi-etoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-propil}-metil-amino)-etil]-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R)-2-[2-({3-[4-(2-metoxi-etoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-propil}-metil-amino)-etil]-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4,5-dimetoxi-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(4,5-dimetoxi-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,5S,6S)-6-(2-{[3-(7-metoxi-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-il éster de ácido isobutírico;

(1R,5R,6R)-6-(2-{[3-(7-metoxi-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S)-2-(2-{metil-[3-(4-trifluorometoxila-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R)-2-(2-{metil-[3-(4-trifluorometoxila-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,5S,6S)-6-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-8-fenil-biciclo [3.2.2]non-8-en-6-il éster de ácido isobutírico;

(1R,5R,6R)-6-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-8-fenil-biciclo [3.2.2]non-8-en-6-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S)-2-(2-{metil-[3-(4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R)-2-(2-{metil-[3-(4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S)-2-[2-({3-[5-(2-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-propil}-metil-amino)-etil]-5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R)-2-[2-({3-[5-(2-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-propil}-metil-amino)-etil]-5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R,5R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S,5R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R,5S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S,5S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R,5R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-metoxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S,5S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-metoxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2S,4R,5S)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-metoxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-2-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2R,4S,5R)-2-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-metoxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-2-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2R,4R,5R)-5-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-3'H-espiro(biciclo[2.2.2]octano-2,1'-isobenzofuran)-5-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S,5S)-5-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-3'H-espiro(biciclo[2.2.2]octano-2,1'-isobenzofuran)-5-il éster de ácido isobutírico;

(1R,2S,4R,5R)-5-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-3'H-espiro(biciclo[2.2.2]octano-2,1'-isobenzofuran)-5-il éster de ácido isobutírico; e

(1S,2R,4S,5S)-5-(2-{[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-3'H-espiro(biciclo[2.2.2]octano-2,1'-isobenzofuran)-5-il éster de ácido isobutírico;

ou um sal de tal composto.

13. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de conter, como princípio ativo, um composto da fórmula (I) conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um excipiente terapeuticamente inerte.

14. Uso de um composto da fórmula (I), conforme descrito em com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento ou prevenção de angina estável crônica, hipertensão, isquemia renal ou cardíaca, arritmias cardíacas incluindo fibrilação atrial, hipertrofia cardíaca, ou falência cardíaca congestiva.