



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

(21) PI 0911538-2 A2



(22) Data do Depósito: 23/04/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 07/01/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM COMPOSTO DERIVADO DE BENZIMIDAZOL E USO DO COMPOSTO

(51) Int. Cl.: C07D 235/14; A61K 31/4184; A61P 9/00.

(30) Prioridade Unionista: 25/04/2008 IB IB2008/051602.

(71) Depositante(es): ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.

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

(86) Pedido PCT: PCT IB2009051668 de 23/04/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/130679 de 29/10/2009

(85) Data da Fase Nacional: 22/10/2010

(57) Resumo: COMPOSTO DERIVADO DE BENZIMIDAZOL E USO DO MESMO Refere-se a presente invenção aos compostos da fórmula (I) em que R' representa arila, que é não substituído, ou 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, e trifluorometila; R2 representa hidrogênio, ou -CO-R21; R21 representa alquila (C1_5), fluoroalquila (C1_3), ou ciclo- alquila (C3_6); representa o inteiro 2, ou 3; p representa o inteiro 2 ou 3; e R3 representa hidrogênio, ou alquila (C1_5); e os sais farmacêuticamente aceitáveis de tais compostos. Estes compostos são de utilidade como bloqueadores de canais de cálcio.

**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM COMPOSTO DERIVADO DE
BENZIMIDAZOL E USO DO COMPOSTO**

Refere-se a presente invenção a novos derivados de benzimidazol 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 falência cardíaca congestiva, às composições farmacêuticas que contêm estes derivados e aos processos para a sua preparação. Os derivados de benzimidazol de acordo com a presente invenção também podem ser usados, exclusivamente 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" são responsáveis pelo movimento para dentro do cálcio que 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 usados em clínica desde o início dos anos 60 e são atualmente recomendados como um tratamento de primeira linha para hipertensão sistólica-diastólica e para angina de peito.

Os canais de cálcio do tipo-L encontram-se em vários tecidos, tais como vasculatura coronal e periférica, 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, incontinência 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 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,

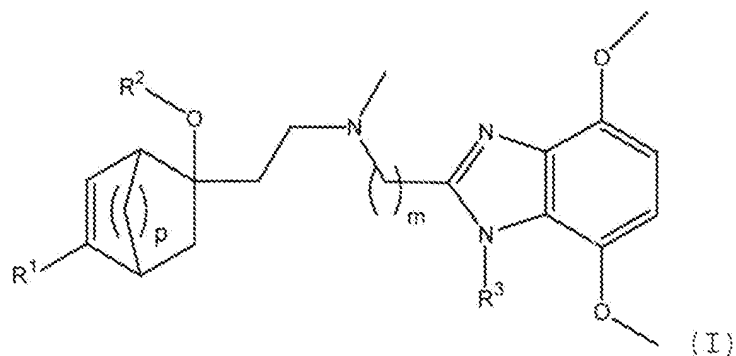
30, 475-83), um efeito protetor renal (Honda, Hypertension 19, 2031-37, 2001), mostrou um efeito positivo no tratamento de insuficiência cardíaca (Clozel, Proceedings Association American Physicians 111, 429-37, 1999).

5 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 repor-
tadas anormalidades de ECG (isto é, prolongamentos de QT) e
10 interação com o influxo de digoxina mediado por MDR-1 (du Souich, Clin Pharmacol Ther 67, 249-57, 2000; Wandel, Drug Metab Dispos, 28, 895-8, 2000).

Existe claramente uma demanda quanto a novos compostos, que funcionam como bloqueadores de canais de cálcio do tipo-T/L, mas sejam dotados de um perfil de segurança 15 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.

i) Um primeiro aspecto da invenção consiste de derivados de benzimidazol da fórmula (I)



em que

R^1 representa arila, que é não substituído, ou mono-, di-, ou tri-substituído em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alqui-

5 la(C_{1-4}),

alcoxila(C_{1-4}), halogênio, e trifluorometila;

R^2 representa hidrogênio, ou $-CO-R^{21}$;

R^{21} representa alquila(C_{1-3}), fluoroalquila(C_{1-3}), ou cicloalquila(C_{3-6});

10 m representa o inteiro 2, ou 3;

p representa o inteiro 2 ou 3; e

R^3 representa hidrogênio, ou alquila(C_{1-3}).

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

O termo "alquila(C_{1-5})" significa um grupo alquila de cadeia normal ou cadeia ramificada com 1 até 5 átomos de carbono. Preferidos são os grupos com 1 até 4 átomos de carbono. O termo "alquila(C_{x-y})" (sendo que x e y é um inteiro) refere-se a um grupo alquila de cadeia normal ou ramificada que contém x a y átomos de carbono. Exemplos de grupos alquila(C_{1-5}) compreendem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butil, sec.-butil, terc.-butil, isobutil, n-pentil, e isopentil. Preferidos são metil, etil, n-propil, e isopropil. De maior preferência é metil. Para o substi-

tuínte R^{21} , de maior preferência é isopropila.

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 até 7 átomos de flúor. Exemplos de
 5 grupos fluoroalquila(C_{1-3}) são trifluorometila, 2-fluoroetila, 2,2-difluoroetila, 2,2,2-trifluoroetila, e pentafluoroetila. Preferidos são trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, e pentafluoroetila. De maior preferência é trifluorometila. Para o substituinte R^{21} , de maior preferência é 2,2,2-trifluoroetila.
 10

O termo "cicloalquila(C_{3-6})" significa um grupo alquila cíclico saturado com de 3 até 6 átomos de carbono. Exemplos de grupos cicloalquila(C_{3-6}) compreendem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e cicloexila. Para o substituinte R^{21} , de maior preferência é ciclopropila.
 15

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

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

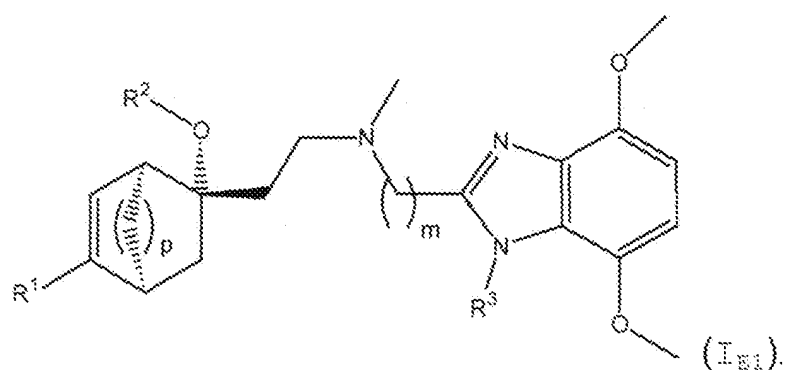
O termo "arila" significa um grupo fenila ou um grupo naftila. Preferido é um grupo fenila. O grupo arila

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(C₁₋₄), alcoxi-la(C₁₋₄), halogênio, e trifluorometila. Em uma sub-
 5 concretização o grupo arila é preferentemente não substitu-
 ido. Exemplos de grupos "arila" são fenila, naftila, 2-
 metilfenila, 3-metil-fenila, 4-metilfenila, 3,4-
 dimetilfenila, 2,3-dimetil-fenila, 2,4-dimetilfenila, 2,6-
 dimetilfenila, 3,4-dimetilfenila, 3,5-dimetilfenila, 2-
 10 metoxifenila, 3-metoxifenila, 4-metoxifenila, 2,3-
 dimetoxifenila, 3,4-dimetoxifenila, 2-fluorofenila, 3-
 fluorofenila, 4-fluorofenila, 3,4-difluorofenila, 3-
 clorofenila, 2,3-diclorofenila, 3,4-diclorofenila, 2-
 trifluorometila-fenila, 3-trifluorometilafenila, e 4-
 15 trifluorometila-fenila. Preferido é fenila.

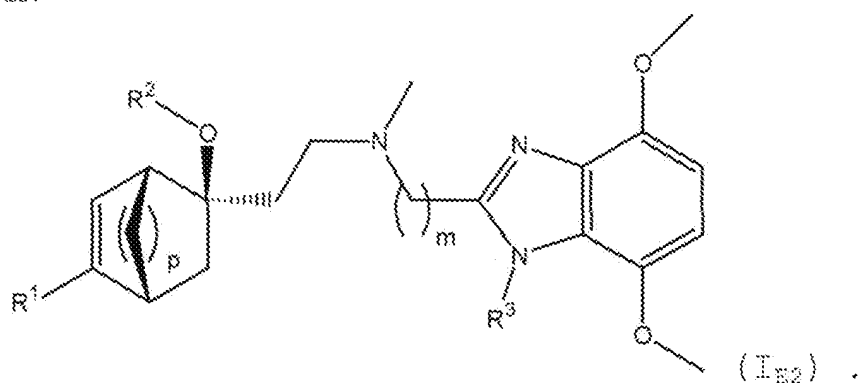
Em seguida encontram-se descritas outras concreti-
 zações da:

ii) Outra concretização da invenção refere-se aos
 compostos da fórmula (I) de acordo com a concretização i),
 20 em que a configuração da metade de cicloexano ligada em
 ponte é tal que o substituinte R²-O- e a ponte -(CH₂)_p- da
 metade de cicloexeno estão em *cis* relação (isto é, a confi-
 guração absoluta é tal como ilustrada seja na fórmula (I_{E1})
 ou na fórmula (I_{E2}) expostas adiante).

25 iii) Outra concretização da invenção refere-se aos
 compostos da fórmula (I) de acordo com a concretização i),
 em que a configuração absoluta é tal como ilustrada na fór-
 mula (I_{E1})



iv) Outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com a concretização i), em que a configuração absoluta ilustrada é tal como na fórmula (I_{E2})



v) Outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações i) a iv), em que R¹ representa fenila não substituído.

vi) Outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com as concretizações i) a v), em que p representa o inteiro 2.

vii) Outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com as concretizações i) a v), em que p representa o inteiro 3.

viii) Outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das

concretizações i) a vii), em que R^2 representa $-CO-R^{21}$.

iz) Outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações i) a viii), em que R^{21} representa alquila(C_{1-5}), ou cicloalquila(C_{3-6}).

z) Outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações i) a ix), em que R^{21} representa alquila(C_{1-5}) (especialmente isopropila).

xi) Outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações i) a vii), em que R^2 representa hidrogênio.

xii) Outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações i) a xi), em que m representa o inteiro 3.

xiii) Outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações i) a xii), em que R^3 representa hidrogênio.

xiv) Outra concretização da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações i) a xii), em que R^3 representa alquila(C_{1-5}) (especialmente metila).

Os compostos da fórmula (I) contêm centros estereogênicos ou assimétricos, tais como átomos de carbono assimétricos. Os compostos da fórmula (I) podem estar desta maneira presentes como misturas de estereoisômeros ou preferentemente como estereoisômeros puros. As misturas de estereoisômeros podem ser separadas de uma maneira conheci-

da de uma pessoa versada na técnica.

Os compostos da fórmula (I) preferidos são selecionados a partir do grupo que consiste de:

- (1R,2R,4R)-2-(2-([3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-
 5 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-benzoimidazol-2-il)-
 propil]-metil-amino)-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-
 2-ol; e
 10 (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.

Adicionalmente, outros compostos da fórmula (I) preferidos de acordo com a concretização i) são seleciona-
 15 dos a partir do grupo que consiste de:

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

25 A configuração relativa dos estereoisômeros é distinguida como se segue: por exemplo, (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 chamado,

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

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-il éster de ácido isobutírico,

ou as misturas destes dois enantiômeros.

Onde se utiliza a forma múltipla para os compostos,
10 sais, composições farmacêuticas, enfermidades e assemelhados, pretende-se significar também um único composto, sal ou assemelhado.

Qualquer referência a um composto das fórmulas (I), (I_{E1}), e/ou (I_{E2}) deve ser compreendida como referendo-se
15 igualmente aos sais (e especialmente aos sais farmacêuticamente aceitáveis) de tais compostos, tal como seja apropriado e conveniente.

O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" refere-se a sais de adição ácida e/ou de base, não tóxicos, orgânico ou inorgânicos. Pode-se fazer referência a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

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

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 Edition **2005**, Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [published by Lippincott Williams & Wilkins]) ao trazerem-se os compostos descritos da fórmula (I), ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, opcionalmente em combinação com outras substâncias terapêuticamente valiosas, para uma forma de administração galênica em conjunto com materiais carreadores sólidos ou líquidos, terapêuticamente compatíveis, inertes, não tóxicos, adequados e, se desejado, com adjuvantes farmacêuticos usuais.

Os compostos da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente 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 farmaceuticamente 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 antiastmático, 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;

- 5 • para o tratamento ou profilaxia de hipertensão, especialmente hipertensão da veia porta, hipertensão subordinada ao tratamento com eritropoietina e hipertensão de baixa renina;
- 10 • 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 coronais 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 renais, glomerulares e mesangiais, 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 contraste e com ciclospori-
- 20 rina, isquemia renal, refluxo vesicoureteral primário, ou glomeruloesclerose;
- 25 • para o uso em terapia para infarto do miocárdio, 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 stent;

- 5 • para o tratamento de endotoxemia ou choque de endotoxina, ou choque hemorrágico;
- 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 mulhe-
10 res pelo aperfeiçoamento do fluxo 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), hiperaldo-
20 teronismo, remodelagem óssea, psoríase, artrite, artrite reumatóide, sarcoidose osteoartrite, ou dermatite ecze-
matosa;
- para o tratamento de hepatotoxicidade e falência repen-
tina, enfermidade e lesão do fígado prematura e adianta-
da, incluindo complicação concomitante (por exemplo, he-
25 patotoxicidade, fibrose, cirrose), conseqüências preju-
diciais de tumores, tais como hipertensão resultante de hemangiopericitoma, enfermidades espáticas do trato uri-
nário e/ou bexiga, síndrome hepato-renal, enfermidades

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

- para o uso em enfermidades gastrointestinais, tais como
5 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 biliar, tais como colangite, pancreatite, regulação do crescimento das células, hipertrofia prostática benigna, ou transplante,
10 ou para o uso como agente anti-diarréico;
- para o tratamento de distúrbios que envolvem broncoconstrição ou distúrbios de inflamação crônica ou aguda, tais como enfermidade pulmonar obstrutiva e síndrome de
15 sofrimento adulto;
- para o alívio de dor incluindo dor neuropática, dor periférica e dor associada com câncer, tal como dos associada com câncer de próstata ou câncer ósseo;
- para o tratamento de distúrbios vasculares do sistema
20 nervoso central tais como acesso, ataques isquêmicos transitórios, enxaqueca e hemorragia subaracnóide, distúrbios comportamentais do sistema nervoso central, tratamento de demência incluindo demência de Alzheimer, demência senil e demência vascular, epilepsia, ou distúrbios do sono; ou
25
- 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 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 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.

Além disso, quaisquer referências indicadas para os 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_{E1}), e/ou (I_{E2}) e vice versa.

Preparação dos compostos da fórmula (I):

Outro aspecto da invenção consiste em um processo adequado para a preparação dos compostos das fórmulas (I) 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 3 adiante. Se não estiver indicado de

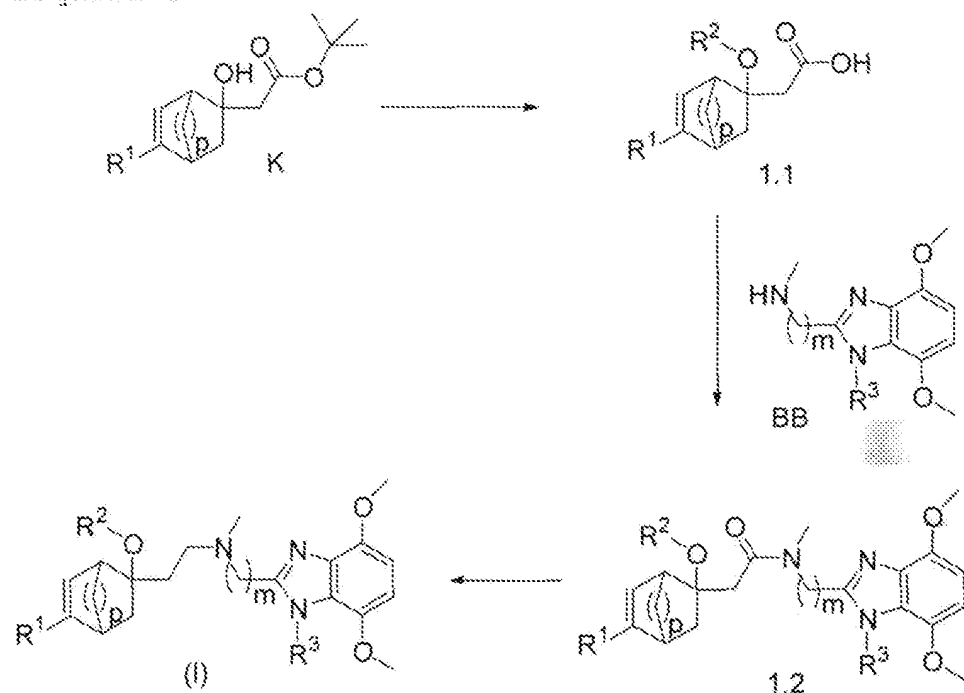
outro modo, os grupos genéricos ou inteiros R^1 , R^2 , R^3 , p , e m são tais como definidos para a fórmula (I). Outras abreviaturas usadas são definidas na seção experimental. Em alguns casos os grupos genéricos R^1 , R^2 , R^3 , poderão ser incompatíveis com o conjunto ilustrado nos esquemas adiante 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, super-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.

Os compostos da fórmula (I) em que R^2 representa H podem ser preparados por saponificação do éster K utilizando-se condições básicas padrão, 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 de ácido 1.1. Este ácido é então acoplado com derivados de benzimidazol BB para proporcionar os derivados de amida 1.2 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 1.2 é então reduzida para proporcionar os compostos desejados da fórmula (I) em que R^2 representa H utilizando-se a-

gentes de redução padrão tais como LiAlH_4 ou Red-Al em solventes adequados tais como tolueno sob temperaturas situadas entre 0°C até rt.

Esquema 1

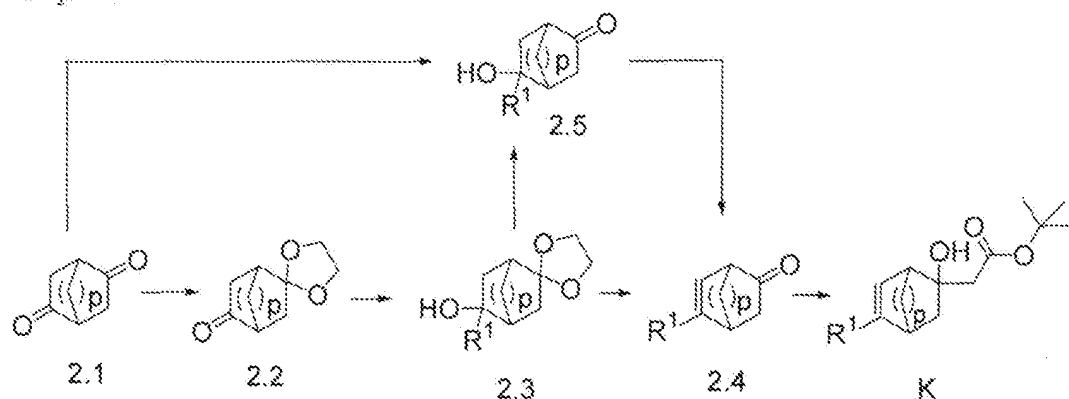


Os alcoóis dos compostos da fórmula (I) em que R^2 representa H podem ser acilados utilizando-se reagentes padrão, tais como cloretos ácidos, anidridos ácidos, cloroformatos, isocianatos, ou carbamoilcloretos, se necessário, na presença de um ácido de Lewis tal como MgBr_2 , ou na presença de uma base, tal como NEt_3 em solventes inertes, tais como DCM ou THF sob temperaturas entre 0°C e 65°C para proporcionar o composto da fórmula (I) em que R^2 representa $-\text{COR}^{21}$.

Os intermediários chave K são preparados de acordo com o Esquema 2. As dicetonas 2.1 e as cetonas mono protegidas 2.2 podem ser preparadas de acordo com procedimentos conhecidos (Can. J. Chem. 1992, 70, 974-980, Can. J. Chem.

1968, 46, 3713-17, JOC 1978, 43, 4648-4650).

Esquema 2



A alquilação da cetona 2.2 com nucleófilos tais como reagentes de Grignard ou reagentes litiados (preparados partir do correspondente composto de bromo com por exemplo, butillítio utilizando-se condições de reação padrão) tais como brometo de fenil magnésio, em solventes adequados tais como Et_2O ou THF sob temperaturas entre $-78^\circ C$ e a rt proporciona os alcoóis 2.3.

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

Alternativamente, esta reação de desproteção/eliminação pode ser realizada em duas etapas. O cetral do derivado de álcool 2.3 é hidrolisado tal como se descreveu 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, tais como $MsCl$, 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 de Burgess em solventes adequados tais como THF sob temperaturas entre 0°C e rt para conduzir aos derivados de cetona 2.4.

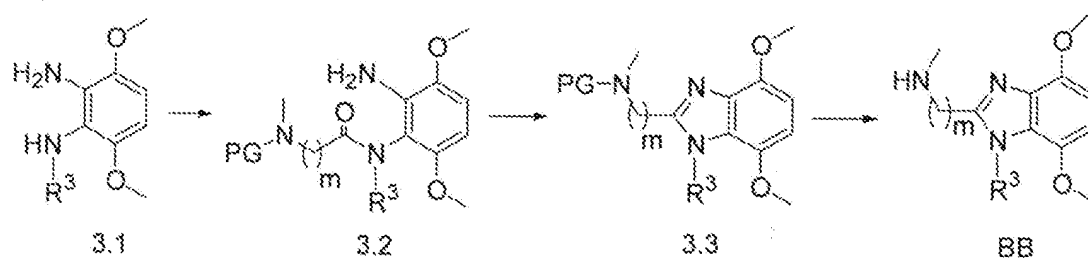
5 Em outra variação a dicetona 2.1 pode ser seletivamente mono-alquilada diretamente para o derivado de cetona 2.5 por nucleófilos apropriados tais como reagentes de Grignard em solventes padrão tais como Et₂O ou THF sob temperaturas de cerca de 0°C. A eliminação de água pode ser
10 então realizada aplicando-se as mesmas condições mencionadas anteriormente.

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

20 A síntese dos derivados de benzimidazol BB (Esquema 1) encontra-se delineado no Esquema 3. Um derivado de dianilina adequadamente substituído 3.1, que é sintetizado, por exemplo, partir de 1,4-dimetoxi-2,3-dinitro-benzeno (Eur. J.Org.Chem. 2006, 2786-2794) de acordo com procedi-
25 mentos padrão ou seguindo-se os métodos expostos na parte experimental exposta adiante, é acoplado a um derivado de ácido N-alquilamino-alcanóico disponível comercialmente protegido correspondentemente utilizando-se reagentes e

condições de acoplamento padrão tais como EDC/HOBt na presença de uma base, tal como DIPEA, NEt_3 , DMAP em solventes tais como THF, DCM sob rt para proporcionar os derivados de anilina 3.2, em que PG refere-se a um grupo de proteção amino, tais como Cbz ou BOC. O aquecimento de 3.2, preferentemente sob condições de microondas para cerca de 150°C , puro ou em solventes apropriados tais como tolueno ou ácido acético conduz aos derivados de benzimidazol aminocquila protegidos 3.3. Opcionalmente, no caso de R^3 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 procedimentos de desproteção padrão (hidrogenação para PG = Cbz; TFA ou HCl para PG = BOC) proporciona os derivados de aminocquila benzimidazol desejados BB.

Esquema 3



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 Wheelk-01(R,R)

(10 μ m), uma coluna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μ m), ou uma coluna Daicel ChiralPak IA (10 μ m) ou AD-H (5 μ m). Condições típicas de HPLC quiral compreendem 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, sendo que não limitam o seu escopo em hipótese alguma.

10 Todas as temperaturas são estabelecidas em °C. Os compostos são caracterizados por ^1H -NMR (400 MHz) ou ^{13}C -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, p = pântupla, 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 μ m, 120 Å, gradiente: 5-95% acetonitrila em água, 1 min, com 0,04% ácido trifluoroacético, fluxo: 4,5
15 ml/min), t_r é dado em min; por TLC (TLC-placas a partir de Merck, Silica gel 60 F $_{254}$); ou por ponto de fusão. Os compostos são purificados por HPLC de preparação (coluna: Xterra RP18, 50x19 mm, 5 μ m, gradiente: 10-95% acetonitrila em água contendo 0,5% de ácido fórmico) ou por cromatografia de coluna em gel de sílica. Os racematos podem ser se-
20 parados nos seus enantiômeros por HPLC de preparação (condições preferidas: Daicel, ChiralCel OD 20x250 mm, 10 μ m, 4% de etanol em hexano, fluxo 10-20 ml/min).

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

	aq.	aquoso
	Ac	acetil
5	anh.	anídrico
	BOC	terc.-butoxicarbonila
	BSA	albumina de soro bovino
	Bu	butila
	Cbz	benziloxicarbonila
10	CC	cromatografia de coluna em gel de sílica
	reagente Burgess	hidróxido de (metoxicarbonilsulfa-
		moil)triethylamônio
	d	dia(s)
	DCM	diclorometano
15	dil.	diluído
	DIPA	diisopropilamina
	DIPEA	diisopropil-etilamina, base de Hünig, etil-
		diisopropilamina
	DMAP	dimetilaminopiridina
20	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	eq.	equivalente(s)
	Et	etila
25	EtOAc	acetato de etila
	EtOH	etanol
	Et ₂ O	diethyl éter
	h	hora(s)

	Hept	heptano
	Hex	hexano
	HOBT	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografia líquida de alto desempenho
5	LC-MS	cromatografia líquida - espectrometria de massa
	Me	metila
	MeCN	acetonitrila
	MeOH	metanol
10	min	minuto(s)
	Ms	metanossulfonila
	NEt ₃	triethylamina
	Pd/C	paládio em carbono
	prep.	preparação
15	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfônio
	sat.	saturado
	terc.-	terciário (terc.-butila = t-butila = butila terciária)
20	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetraidrofurano
	TLC	cromatografia de camada fina
	Red-Al	hidreto de sodium-bis(2-metoxietoxi) alumínio
25	Rh/C	ródio em carbono
	rt	temperatura ambiente
	t _R	tempo de retenção
	Ts	para-toluenossulfonila

TsOH ácido para-toluenossulfônico

Preparação de intermediários

Procedimentos gerais para a preparação de intermediários

chave K:

5 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 racemato prin-
cipal que tem a configuração relativa (R*,R*,R*) (isto é, a
ponte $-(CH_2)_p-$ da metade de cicloexeno é cis para o grupo -
10 OR³ sendo hidroxila) e o racemato menor tendo a configura-
ção relativa (R*,S*,R*) ou (R*,R*,S*), respectivamente (is-
to é, a ligação $-(CH_2)_p-$, em que p representa 2 ou 3, res-
pectivamente, da metade cicloexeno é trans para o grupo -
OR³ sendo hidroxila). Os racematos principal e o secundário
15 podem ser separados como descrito para o intermediário cha-
ve 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.

20 **K1A: Éster terc.-butílico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*)-(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] oc-
tano-2,5-diona

25 Misturaram-se 25 ml de 2-(trimetilsililoxi)-1,3-
cicloexadieno e 13 ml de α -acetoxiacrilonitrila e aquece-
ram-se sob 150°C em um vaso fechado durante 22 h. O óleo
viscoso cor de laranja escuro obtido foi dissolvido 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 MeOH a mistura de reação foi submetida a agitação durante 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
 5 CC com EtOAc-Hept (1:2) para proporcionar 7,9 g de rac-(1R*,4R*)-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

10 A 4,0 g de rac-(1R*,4R*)-biciclo[2.2.2]octano-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 reação foi refrigerada
 15 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 rac-(1R*,4R*)-espiro[biciclo[2.2.2]octano-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ona na
 20 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-diox-espiro[4.5]decan-8-ol

25 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 fenil magnésio (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 e-
 5 vaporada e o produto bruto foi purificado 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 assim estabelecido).

10 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 0,54 g de 7,10-(1,2-etilen)-8-fenil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol (intermediário K1A.3)
 15 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
 20 (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.

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

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

10 A mistura de reação foi vazada em gelo/HCl aq., a fase orgânica foi separada, lavada e evaporada. O produto de reação 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 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.

20 LC-MS (racemato principal): $t_R = 1,06$ min; $[M-(\text{CH}_3)_3\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$: 241,11.

LC-MS (racemato secundário): $t_R = 1,05$ min; $[M+\text{H}]^+$: 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 éster terc-butílico de ácido (1R,2R,4R)-(2-Hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético

25

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 µm; Hex/ EtOH 95:5, fluxo 16 ml/min).

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

Enantiômero A: t_R = 6,70 min.

Enantiômero B: t_R = 7,93 min.

K2A: Éster terc.-butilico de ácido rac-(1R*,5R*,6R*)-(6-hidroxi-8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-il)-acético

10 K2A.1 (Procedimento A1.6): Mistura de rac-(1R*,5R*,8R*) e rac-(1R*,5R*,8S*)-8-hidroxi-8-fenil-biciclo[3.2.2] nonan-6-ona

A uma suspensão de 1,4 g of rac-(1R*,5R*)-biciclo[3.2.2]nonano-6,8-diona (sintetizado de acordo com
15 procedimentos conhecidos: Can. J. Chem. 1968, 46, 3713-3717) em 45 ml de Et₂O adicionou-se sucessivamente 10,3 ml de solução de brometo de fenilmagnésio (1M em THF) durante 15 min a 0°C e a mistura foi submetida a agitação durante 2 h sob rt. A mistura de reação foi então refrigerada para
20 0°C, resfriada rapidamente com água gelada, acidulada com HCl aq. e extraída com Et₂O. A fase orgânica foi lavada com salmoura, submetida a secagem sobre MgSO₄ e concentrada *in vacuo* para se obter o composto do título bruto na forma de um óleo de cor amarela.

25 LC-MS: t_R = 0,79 min; $[M+H+CH_3CN]^+$: 272,33.

K2A.2 (Procedimento A1.7): rac-(1R*,5R*)-8-Fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-ona

O 8-hidroxi-8-fenil-biciclo[3.2.2]nonan-6-ona bruto

supra (intermediário K2A.1) foi dissolvido em 55 ml de acetona, adicionaram-se 1,7 g de TsOH e a mistura foi submetida a agitação sob rt durante a noite. Adicionaram-se outros 3,5 g de TsOH e continuou-se com a agitação durante 5 outras 5 h. A mistura de reação foi então diluída com EtOAc, a fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ aq. sat. e evaporada. O material bruto foi purificado por CC com Hept-EtOAc (4:1) para proporcionar 0,9 g de rac-(1R*,5R*)-8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-ona na forma de um óleo de 10 cor amarela.

LC-MS: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+$: 213,11.

K2A.3: Ester terc.-butilico de ácido rac-(1R*,5R*,6R*)-(6-hidroxi-8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-il)-acético

Preparado partir de rac-(1R*,5R*)-8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-ona (intermediário K2A.2) utilizando-se o procedimento A1.5. 15

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

BB. [3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amina 20

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

Sintetizou-se 3,6-dimetoxi-benzeno-1,2-diamina mediante dissolvimento de 6,0 g de 1,4-dimetoxi-2,3-dinitrobenzeno (Eur.J.Org. Chem. 2006, 2786-2794) em 220 ml de EtOH, evacuou-se 3 vezes com N₂ e adicionaram-se 600 mg de 25 10% em peso de Pd/C. A reação foi submetida a agitação sob uma atmosfera de H₂ (balão). Adicionaram-se outros 300 mg de 10% em peso de Pd/C 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 preto.

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

BB.2 Éster benzílico de ácido[3-(2-amino-3,6-dimeto-xi-fenilcarbamoil)-propil]-metil-carbâmico

A uma solução de 3,1 g de ácido 4-(benziloxi-carbonil-metil-amino)-butírico em 80 ml DCM adicionaram-se
 10 6,5 ml de DIPEA, 1,8 g de HOBT, 2,6 g de EDC e 154 mg de DMAP. Depois de agitação durante 10 min, adicionaram-se 2,1 g de 3,6-dimetoxi-benzeno-1,2-diamina, dissolvidos em 20 ml DCM, e a mistura foi submetida a agitação sob rt durante a noite. A reação foi resfriada rapidamente com NaH-
 15 CO₃ aq. sat., as fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com salmoura, submetida a secagem sobre MgSO₄ e concentrada *in vacuo* para proporcionar o composto do título bruto na forma de um óleo preto.

LC-MS: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+$: 402,06.

20 BB.3 Éster benzílico de ácido [3-(4,7-dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il)-propil]-metil-carbâmico

A uma mistura do éster benzílico de ácido 3-(2-amino-3,6-dimetoxi-fenilcarbamoil)-propil]-metil-carbâmico bruto supra em 16 ml de tolueno adicionaram-se 4 ml de DMF
 25 e 1,9 g de TsOH e a reação foi aquecida até 150°C durante 2 h no microondas. Adicionou-se NaHCO₃ aq. sat. e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com salmoura, submetida a secagem sobre MgSO₄, concentrada *in vacuo*, fil-

trada sobre um chumaço curto de gel de sílica com EtOAc e concentrada novamente. Purificação por CC com EtOAc proporcionou 2,7 g de éster benzílico de ácido 3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-carbâmico na forma de uma resina de cor castanha.

LC-MS: $t_R = 0,85$ min; $[M+H]^+$: 384,62.

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

Uma solução de 2,6 g de éster benzílico de ácido 3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-carbâmico em 60 ml EtOH foi evacuada 3 vezes com N_2 antes de serem adicionados 260 mg de 10%, em peso, de Pd/C. A mistura de reação foi então submetida a agitação sob uma atmosfera de H_2 (balão) durante 5 h sob rt. Filtragem sobre um chumaço de celite e lavagem com EtOH proporcionou depois de concentração *in vacuo* 1,7 g de 3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amina na forma de uma espuma de cor castanha.

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

20 Exemplos de Preparação

Exemplo 1: 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

1.1 (Procedimento Pl.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 em 25 ml de EtOH adicionaram-

se 2,1 g de LiOH.H₂O, 8 ml de H₂O e 22 ml de MeOH. A mistura de reação foi submetida a agitação sob rt durante 3 d 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 3,2 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.

10 LC-MS: t_p = 0,86 min; [M-H₂O+H]⁺: 241,28.

1.2 (Procedimento Pl.2): rac-(1R*,2R*,4R*)-N-[3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-2-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-N-metil-acetamida

A uma solução de 280 mg de ácido rac-(1R*,2R*,4R*)-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético em 7 ml THF adicionaram-se 0,58 ml de DIPEA, 175 mg de HOBt e 250 mg de EDC sob rt. Depois de agitação durante 10 min, adicionaram-se 270 mg de 3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amina e a mistura de reação foi submetida a agitação sob rt durante a noite. A mistura de reação foi resfriada rapidamente com NaHCO₃ aq. sat., as fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água e salmoura, submetida a secagem sobre MgSO₄ e concentrada *in vacuo*. Purificação por CC utilizando-se EtOAc-MeOH (5:1 para 2:1) proporcionou 475 mg de rac-(1R*,2R*,4R*)-N-[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-2-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-N-metil-acetamida na forma de uma espuma branca.

LC-MS: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+$: 490,06.

1.3 (Procedimento P1.3): 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

5 A uma solução de 310 mg de rac-(1R*,2R*,4R*)-N-[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-2-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-N-metil-acetamida em 8 ml de tolueno adicionou-se gota a gota 0,77 ml de uma solução Red-Al (65% em tolueno) a 0°C. Depois de agitação du-
10 rante 10 min a 0°C, removeu-se o banho de refrigeração e prosseguiu-se com a agitação durante 3 h sob rt. A mistura de reação foi então vazada cuidadosamente em uma mistura de 1M NaOH/gelo e submetida a agitação durante 10 min. A fase aq. foi extraída com tolueno, as fases orgânicas foram la-
15 vadas com salmoura, submetidas a secagem sobre MgSO₄ e concentradas *in vacuo*. Purificação por CC utilizando-se EtOAc-MeOH (2:1) proporcionou 230 mg de 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 na forma
20 de uma espuma branca.

LC-MS: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+$: 476,13.

Exemplo 1A: (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

25 1A.1 (Procedimento P1.4): (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

A uma solução de 199 mg of 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 em 4 ml de
 DCM adicionaram-se 0,2 ml de NEt₃ e 0,1 ml de isobutiril-
 5 cloreto sob 0°C. A mistura de reação foi submetida a agi-
 tação durante a noite proporcionando-se a temperatura para
 alcançar lentamente a temperatura ambiente. A reação foi
 resfriada rapidamente com NaHCO₃ sat. aq., as fases foram
 separadas e a fase aquosa foi re-extraída com DCM. As fa-
 10 ses orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, subme-
 tidas a secagem sobre MgSO₄ e concentradas *in vacuo*. O re-
 síduo foi redissolvido em 3 ml de EtOAc, adicionaram-se gel
 de sílica e 1,5 ml de MeOH e a mistura foi submetida a agi-
 tação vigorosamente durante 7 d. A mistura foi filtrada,
 15 lavada plenamente com EtOAc-MeOH (2:1) e evaporada. Purifi-
 cação por CC utilizando-se EtOAc-MeOH (5:1 para 3:1 + 0,1%
 de NEt₃) proporcionou 186 mg de (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
 20 rac-isobutírico na forma de uma espuma de cor bege.

LC-MS: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+$: 546,23.

1A.2 (Procedimento P1.5): Dicloridrato de (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
 25 ácido rac-isobutírico

O produto supra pode ser transformado no sal de di-
 cloridrato correspondente utilizando-se o procedimento ex-
 posto em seguida.

A uma solução de 186 mg de (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 em 2 ml de EtOAc adicionou-se 0,3 ml de 3M HCl em EtOAc sob 0°C. A mistura de reação foi evaporada para secagem sem aquecimento para proporcionar 199 mg de (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 na forma de dicloridrato.

Exemplo 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-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino)-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

2.1: Ácido (1R,2R,4R)-(2-Hidroxi-5-fenil-biciclo[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 P1.1 no Exemplo 1 utilizando-se o enantiômero B de éster terc.-butilico 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.

2.2: (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-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino)-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com o procedimentos Pl.2 até Pl.3 no Exemplo 1 utilizando-se o ácido (2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético supra.

LC-MS: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+$: 476,09.

- 5 Exemplo 2A: (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 isobutírico
- 10

Preparado de acordo com o procedimento Pl.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 supra (composto do exemplo 2).

- 15 LC-MS: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+$: 546,19.

- Exemplo 3: (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-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino)-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol
- 20

3.1: Ácido (1R,2R,4R)-(2-Hidroxi-5-fenil-biciclo[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 Pl.1 no Exemplo 1 utilizando-se o enantiômero A de éster terc.-butilico de ácido rac-(1R*,2R*,4R*)-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético (vide K1A.6).
- 25

LC-MS: $t_R = 0,91$ min; $[M-H_2O+H]^+$: 241,16.

3.2: (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-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino)-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

Preparado de acordo com o procedimentos Pl.2 até Pl.3 no Exemplo 1 utilizando-se o ácido (2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético supra.

LC-MS: $t_R = 0,79$ min; $[M+H]^+$: 476,09.

Exemplo 3A: (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 isobutírico

Preparado de acordo com o procedimento Pl.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 supra (composto do exemplo 3).

LC-MS: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+$: 546,11.

Exemplo 4: 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

4.1: Ácido rac-(1R*,5R*,6R*)-(6-hidroxi-8-fenil-biciclo [3.2.2]non-8-en-6-il)-acético

Preparado de acordo com o procedimento Pl.1 no Exemplo 1 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 (vide K2A.3).

LC-MS: $t_R = 0,96$ min; $[M+Na+H]^+$: 296,10.

4.2: rac-(1R*,5R*,6R*)-6-(2-([3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzo-
imidazol-2-il)-propil]-metil-amino)-etil)-8-fenil-bici-

5 clo[3.2.2]non-8-en-6-ol

Preparado de acordo com o procedimentos P1.2 até P1.3 no Exemplo 1 utilizando-se ácido rac-(1R*,5R*,6R*)-(6-hidroxi-8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-il)-acético.

LC-MS: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+$: 490,06.

10 **Exemplo 4A:** (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-isobu-tírico

Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo 1A utilizando-se rac-(1R*,5R*,6R*)-6-(2-([3-(4,7-

15 dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino)-etil)-8-fenil-biciclo[3.2.2]non-8-en-6-ol.

LC-MS: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+$: 560,05.

Testes biológicos

Ensaio de canal L in vitro:

20 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 β -2a e $\alpha 2\delta$ -1, são desenvolvidas em meio de cultura (DMEM que contém soro fetal de bezerro desativado a 25 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
5 noite sob 37°C em 5% CO₂. 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 NaHCO₃, 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
10 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 µl de tampão de coloração (HBSS contendo 20 mM de HEPES, 0,375g/l NaHCO₃, e 3 µM do indicador de cálcio fluorescente
15 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
20 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
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 fluo-

rescência induzido por 20 mM KCl com veículo no lugar do antagonista. Para cada antagonista, é então determinado o valor de IC_{50} (a concentração (em nM) do composto necessário para inibir 50% da resposta de fluorescência induzida por KCl) até 10 μ M.

Os compostos dos exemplos 1, 2, 3, 4 25, 75, e 10A não foram testados neste ensaio. Os valores de IC_{50} dos compostos dos exemplos 1A, 2A, 3A e 4A estão na faixa de 156 até 439 nM, com uma média de 305 nM.

10 Ensaio de canal T in vitro:

A atividade antagonista de canal T (valores IC_{50}) dos compostos da fórmula (I) é determinada de acordo com o seguinte método experimental e os dados estão expostos na Tabela 1.

15 Células de rim embrionárias humanas (HEK293) expressoras do canal $Ca_v3.1$ $Ca_v3.2$ ou $Ca_v3.3$ 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 μ g/ml estreptomicina e 1
20 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 co-
25 mo 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 fluc-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 50 μl por cavidade utilizando-se HBSS contendo 0,1% de BSA, 20 mM de HEPES, 0,37 g/l de NaHCO_3 , 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 Ca^{2+} . 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 Ca^{2+} com veículo no lugar do antagonista. Para cada antagonista, é determinado o valor de IC_{50} (a concentração (em nM) do composto necessário para inibir 50% da resposta de fluorescência induzida por Ca^{2+}) até 10 μM .

Tabela 1:

Composto	IC_{50}	Composto	IC_{50}	Composto	IC_{50}	Composto	IC_{50}
----------	------------------	----------	------------------	----------	------------------	----------	------------------

1	NA	2	NA	3	NA	4	NA
1A	571	2A	778	3A	793	4A	727

NA = não disponível / não testado

Efeito em Corações Isolados de acordo com o método de Langendorff (Lqdf)

Os compostos foram testados quanto ao seu potencial de reduzir a pressão sanguínea e seu efeito na contratilidade do músculo do coração. Os valores EC_{50} nos corações de camundongo isolados foram determinados de acordo com a Literatura (Doring HJ., The isolated perfused heart according to Langendorff -function--application, 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).

O composto do exemplo 1A foi medido utilizando-se o procedimento descrito anteriormente na experiência de Langendorff, com uma EC_{50} de 5 nM.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de conter, como princípio ativo, um composto selecionado dentre os seguintes compostos:

5 (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-il éster de ácido isobutírico;

(1S,2S,4S)-2-(2-([3-(4,7-dimetoxi-1H-benzo-imidazol-2-il)-propil]-metil-amino)-etil)-5-fenil-biciclo
10 [2.2.2] oct-5-en-2-il éster ácido isobutírico;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um excipiente terapeuticamente inerte.

2. Uso de um composto selecionado dentre os seguintes compostos:

15 (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-il éster de ácido isobutírico;

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

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento ou prevenção de angina crônica estável, hipertensão, isquemia renal ou cardíaca, arritmias cardíacas incluindo fibrilação atrial, hipertrofia cardíaca ou falência cardíaca congestiva.

reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** por R^1 representar fenila não substituído; ou um sal desse composto.

4 - Composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** por R^2 representar $-CO-R^{21}$; ou um sal desse composto.

5 - Composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** por R^{21} representar alquila(C_{1-8}); ou um sal desse composto.

6 - Compostos da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizados** por m representar o inteiro 3; ou um sal desse composto.

7 - Compostos da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizados** por R^3 representar hidrogênio; ou um sal desse composto.

8 - Composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ser selecionado a partir dos seguintes compostos:

(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-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino)-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]

oct-5-en-2-il éster 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; e

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-il éster de ácido isobutírico;

ou um sal desse composto.

9 - Composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ser selecionado a
10 partir dos seguintes compostos:

(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;

15 (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,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; e

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;

ou um sal desses compostos.

10 - Composto da fórmula (I), de acordo com
25 qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** por ser para o uso como um medicamento.

11 - Composição farmacêutica, **caracterizada** por

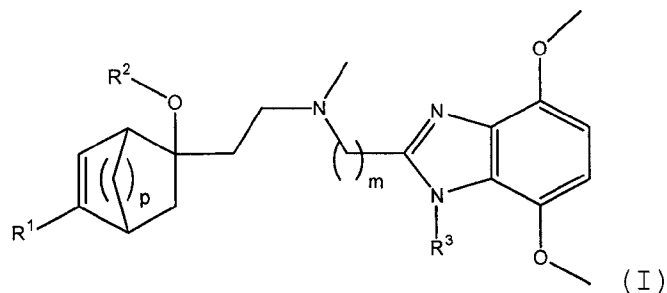
conter, como princípio ativo, um composto da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um excipiente terapeuticamente inerte.

5 12 - Uso de um composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** por ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento ou prevenção de angina crônica estável, hipertensão, isquemia (renal e cardíaca), arritmias cardíacas incluindo fibrilação atrial, hipertrofia cardíaca, ou falência cardíaca congestiva.

15 13 - Composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** por ser para o tratamento ou prevenção de angina crônica estável, hipertensão, isquemia (renal e cardíaca), arritmias cardíacas incluindo fibrilação atrial, hipertrofia cardíaca, ou falência cardíaca congestiva.

RESUMO**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM COMPOSTO DERIVADO DE
BENZIMIDAZOL E USO DO COMPOSTO**

Refere-se a presente invenção aos compostos da
5 fórmula (I)



em que

R^1 representa arila, que é não substituído, ou
mono-, di-, ou tri-substituído em que os substituintes são
10 selecionados independentemente a partir do grupo que
consiste de alquila(C_{1-4}),

alcoxila(C_{1-4}), halogênio, e trifluorometila;

R^2 representa hidrogênio, ou $-CO-R^{21}$;

R^{21} representa alquila(C_{1-5}), fluoroalquila(C_{1-3}),
15 ou cicloalquila(C_{3-6});

m representa o inteiro 2, ou 3;

p representa o inteiro 2 ou 3; e

R^3 representa hidrogênio, ou alquila(C_{1-5});

e os sais farmaceuticamente aceitáveis de tais
20 compostos.

Estes compostos são de utilidade como
bloqueadores de canais de cálcio.