



**Assinado  
Digitalmente**

**REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL**  
MINISTÉRIO DA ECONOMIA  
**INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**

CARTA PATENTE Nº PI 0920635-3

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

**(21) Número do Depósito:** PI 0920635-3

**(22) Data do Depósito:** 21/10/2009

**(43) Data da Publicação Nacional:** 13/03/2018

**(51) Classificação Internacional:** C07D 235/14; A61K 31/4184; A61P 9/00.

**(30) Prioridade Unionista:** IB PCTIB2008054351 de 22/10/2008.

**(54) Título:** SAIS DO ÉSTER DO ÁCIDO (1R\*,2R\*,4R\*)-2-(2-[[3-(4,7-DIMETOXI-1H-BENZOILIMIDAZOL-2-IL)-PROPI]-METIL-AMINO}-ETIL)-5-FENIL-BICICLO[2.2.2]OCT-5-EN-2-IL ISOBUTÍRICO, USO DO MESMO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

**(73) Titular:** IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD, Pessoa Jurídica. Endereço: HEGENHEIMERMATTWEG 91, 4123 ALLSCHWIL, SUIÇA(CH), Suíça

**(72) Inventor:** STEFAN ABELE; STEPHANIE COMBES; JACQUES-ALEXIS FUNEL; KURT HILPERT; FRANCIS HUBLER; KATHARINA REICHENBAECHER; DORTE RENNEBERG; MARKUS VON RAUMER.

**(87) Publicação PCT:** WO 2010/046857 de 29/04/2010

**Prazo de Validade:** 10 (dez) anos contados a partir de 23/02/2021, observadas as condições legais

**Expedida em:** 23/02/2021

Assinado digitalmente por:

**Liane Elizabeth Caldeira Lage**

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

“SAIS DE ÉSTER DO ÁCIDO (1R\*,2R\*,4R\*)-2-(2-{[3-(4,7-DIMETOXI-1H-BENZOIMIDAZOL-2-IL)-PROPI]-METIL-AMINO}-ETIL)-5-FENIL-BICICLO[2.2.2]OCT-5-EN-2-IL ISOBUTÍRICO, USO DO MESMO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

[001] Refere-se a presente invenção a novas formas de sal cristalino do ácido (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 isobutírico (doravante também referido como “COMPOSTO”) ou seus enantiômeros, processos para a sua preparação, composições farmacêuticas que contêm as ditas formas de sais cristalinos, e seu uso como 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 insuficiência cardíaca congestiva. As ditas formas de sais cristalinos da presente invenção também podem ser usadas, 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.

### **Antecedentes da Invenção**

[002] 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 musculares lisas cardíacas e vasculares. 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).

[003] Os VOCs foram classificados em 6 categorias principais: L (Duradouros), T (Transitórios), N (Neuronais), P (células Purkinje), Q (depois de P) e R (Remanescentes ou Resistentes).

[004] Os canais de cálcio do tipo L são responsáveis pelo movimento para dentro do cálcio que inicia a contração nas células do músculo liso e cardíaco sugerindo uma aplicação putativa para bloqueadores destes canais no campo cardiovascular. Sob este aspecto, têm sido usados bloqueadores de canais de cálcio do tipo L em clínicas desde o início dos anos 60 e são agora recomendados como um tratamento de primeira linha para hipertensão sistólica-diastólica e angina de peito.

[005] Os canais de cálcio do tipo T são encontrados em vários tecidos, tais como na vasculatura coronariana e periférica, nódulo sinoatrial e fibras de Purkinje, cérebro, glândulas adrenais e no rim. Esta distribuição ampla sugere um bloqueador de canal do tipo T para ter uma proteção cardiovascular putativa, para ter um efeito nos distúrbios do sono, distúrbios de humor, depressão, enxaqueca, hiperaldosteronemia, trabalho de parto prematuro, incontinência urinária, envelhecimento cerebral ou distúrbios neurodegenerativos, tais como doença de Alzheimer.

[006] O Mibefradil (Posicor®), o primeiro bloqueador de canais de cálcio do tipo L e do tipo T, demonstrou um efeito superior sobre os bloqueadores de canais de cálcio, que visou o canal L predominantemente.

[007] O Mibefradil foi usado para o tratamento de hipertensão e angina sem mostrar efeitos colaterais negativos freqüentemente observados nos bloqueadores de canal L, tais como inotropia, taquicardia reflexa, liberação de hormônio vaso-restritor ou edema periférico. Adicionalmente, o mibefradil mostrou um efeito potencialmente cardioprotetor (Villame, Cardiovascular Drugs and Therapy 15, 41-28, 2001; Ramires, J Mol Cell Cardiol **1998**, 30, 475-83), um efeito de proteção renal (Honda, Hypertension 19, 2031-37, 2001), e demonstrou um efeito positivo no tratamento de insuficiência cardíaca (Clozel, Proceedings Association American Physicians **1999**, 111, 429-37).

[008] Apesar da enorme demanda por um composto deste perfil, o

mibefradil foi retirado do mercado em 1998 (um ano depois do seu lançamento), devido a interações do fármaco CYP 3A4 inaceitáveis. Além disso, também foram reportadas anormalidades de ECG (ou seja, prolongamentos de QT) e interações com o efluxo de digocina mediado por MDR-1 (du Souich, Clin Pharmacol Ther 67, 24957, 2000; Wandel, Drug Metab Dispos **2000**, 28, 895-8).

[009] Descobriu-se agora que, sob determinadas condições, podem ser encontradas formas de sal cristalino do COMPOSTO éster do ácido ((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 isobutírico). As ditas formas de sal cristalino do COMPOSTO são novas e podem ter propriedades vantajosas, especialmente comparadas com a base livre (W02008/132679) ou o sal de cloridrato do COMPOSTO. Essas vantagens podem incluir melhores propriedades de fluxo, melhor solubilidade, menos higroscopicidade, melhor capacidade de reprodução na manufatura (por exemplo melhores parâmetros de filtragem, melhor reprodutibilidade de formação, melhor sedimentação), morfologia definida e/ou melhor estabilidade a longo prazo.

### **Descrição das Figuras**

[0010] A Figura 1 mostra o diagrama de difração de pó ao raios X do sal de ácido clorídrico do COMPOSTO em uma forma cristalina quando obtido a partir do Exemplo de Referência S1. O diagrama de difração por raios X medido com o método 1 mostra picos que são dotados de uma intensidade relativa, quando comparados ao pico mais intenso no diagrama, das seguintes percentagens (intensidades de pico relativas dadas entre parênteses) sob os ângulos de refração 2teta indicados (2θ) (estão reportados picos selecionados a partir da faixa 2-40°, 2teta com intensidade relativa maior do que 10%): 3,02° (100%), 9,19° (88%), 9,77° (81%), 10,81° (16%), 12,50° (19%), 12,94° (21%), 13,15° (30%), 14,30° (26%), 14,62°

(24%), 15,36° (66%), 16,14° (37%), 17,08° (73%), 18,12° (76%), 19,46° (45%), 19,71° (40%), 20,54° (35%), 20,92° (31%), 21,17° (29%), 21,56° (41%), 22,47° (29%), 22,90° (22%), 23,99° (24%), 25,41° (52%), 26,05° (31%), 26,90° (32%), 27,28° (24%), e 28,45° (37%).

[0011] A Figura 2 mostra o diagrama de difração de pó ao raios X do sal de ácido di-metilsulfônico do COMPOSTO em uma forma cristalina como obtido a partir do Exemplo S2. O diagrama de difração de raios X medido com o método 1 mostra picos que são dotados de uma intensidade relativa, quando comparados ao pico mais intenso no diagrama, das seguintes percentagens (intensidades de pico relativas dadas entre parênteses) sob os ângulos de refração 2teta indicados (estão reportados picos selecionados a partir da faixa 2-40°, 2teta com intensidade relativa maior do que 10%): 3,97° (100%), 7,21° (42%), 10,00° (39%), 14,09° (40%), 14,45° (29%), 15,99° (55%), 16,38° (22%), 17,16° (51%), 18,12° (44%), 18,34° (53%), 18,60° (19%), 19,38° (25%), 20,62° (93%), 21,02° (74%), 21,79° (18%), 22,24° (25%), 26,66° (30%), e 27,63° (29%).

[0012] A Figura 3 mostra o diagrama de difração de pó ao raios X do sal de ácido di-toluenossulfônico do COMPOSTO em uma forma cristalina como obtido a partir do Exemplo S3. O diagrama de difração de raios X medido com o método 1 mostra picos que são dotados de uma intensidade relativa, quando comparados ao pico mais intenso no diagrama, das seguintes percentagens (intensidades de pico relativas dadas entre parênteses) sob os ângulos de refração 2teta indicados (estão reportados picos selecionados a partir da faixa 2-40°, 2teta com intensidade relativa maior do que 10%): 4,35° (31%), 5,79° (100%), 7,43° (16%), 8,62° (17%), 10,93° (19%), 11,51° (31%), 13,98° (34%), 15,81° (26%), 18,06° (30%), 19,00° (20%), 19,39° (21%), 19,84° (31%), 20,30° (25%), e 25,51° (20%).

[0013] A Figura 4 mostra o diagrama de difração de pó ao raios X do sal de ácido sulfúrico do COMPOSTO em uma forma cristalina como obtido

a partir do Exemplo S4. O diagrama de difração de raios X medido com o método 1 mostra picos que são dotados de uma intensidade relativa, quando comparados ao pico mais intenso no diagrama, das seguintes percentagens (intensidades de pico relativas dadas entre parênteses) sob os ângulos de refração  $2\theta$  indicados (estão reportados picos selecionados a partir da faixa 2-30°,  $2\theta$  com intensidade relativa maior do que 10%): 2,85° (100%), 8,50° (21%), 9,50° (28%), 11,78° (85%), 13,26° (41%), 13,69° (51%), 14,19° (82%), 15,78° (40%), 16,47° (39%), 17,12° (38%), 18,91° (40%), 19,48° (43%), 26,77° (65%), e 27,24° (63%).

[0014] A Figura 5 mostra o diagrama de difração de pó ao raios X do sal de ácido di-maléico do COMPOSTO em uma forma cristalina como obtido a partir do Exemplo S5. O diagrama de difração de raios X medido com o método 1 mostra picos que são dotados de uma intensidade relativa, quando comparados ao pico mais intenso no diagrama, das seguintes percentagens (intensidades de pico relativas dadas entre parênteses) sob os ângulos de refração  $2\theta$  indicados (estão reportados picos selecionados a partir da faixa 2-40°,  $2\theta$  com intensidade relativa maior do que 10%): 5,07° (26%), 8,19° (12%), 10,15° (93%), 15,26° (39%), 17,20° (12%), 17,61° (18%), 20,39° (100%), 20,88° (12%), 22,63° (47%), 23,93° (43%), 24,27° (26%), 24,51° (13%), 24,73° (17%), 25,61° (21%), 29,42° (25%), e 32,93° (16%).

[0015] A Figura 6 mostra o diagrama de difração de pó ao raios X do sal de ácido sesqui-fumárico do COMPOSTO em uma forma cristalina como obtido a partir do Exemplo S6. O diagrama de difração de raios X medido com o método 1 mostra picos que são dotados de uma intensidade relativa, quando comparados ao pico mais intenso no diagrama, das seguintes percentagens (intensidades de pico relativas dadas entre parênteses) sob os ângulos de refração  $2\theta$  indicados (estão reportados picos selecionados a partir da faixa 2-40°,  $2\theta$  com intensidade relativa maior do que 10%): 5,27°

(57%), 8,05° (100%), 12,93° (18%), 15,20° (10%), 15,50° (20%), 19,45° (14%), 20,31° (31%), 20,61° (62%), 21,11° (27%), 22,77° (15%), 25,42° (11%), 26,22° (11%), e 31,27° (21%).

[0016] A Figura 7 mostra o diagrama de difração de pó ao raios X do sal de ácido di-bromídrico do COMPOSTO em uma forma cristalina como obtido a partir do Exemplo S7. O diagrama de difração de raios X medido com o método 1 mostra picos que são dotados de uma intensidade relativa, quando comparados ao pico mais intenso no diagrama, das seguintes percentagens (intensidades de pico relativas dadas entre parênteses) sob os ângulos de refração  $2\theta$  indicados (estão reportados picos selecionados a partir da faixa 2-40°,  $2\theta$  com intensidade relativa maior do que 10%): 3,1° (59%), 6,2° (28%), 9,3° (18%), 14,4° (11%), 15,6° (100%), 17,3° (33%), 18,1° (15%), 19,4° (20%), 20,0° (37%), 21,4° (14%), 22,8° (16%), e 34,8° (43%).

[0017] A Figura 8 mostra o diagrama de difração de pó ao raios X do sal de ácido sesqui-naftaleno-1,5-dissulfônico do COMPOSTO em uma forma cristalina como obtido a partir do procedimento geral para a formação de sal. O diagrama de difração de raios X medido com o método 2 mostra picos que são dotados de uma intensidade relativa, quando comparados ao pico mais intenso no diagrama, das seguintes percentagens (intensidades de pico relativas dadas entre parênteses) sob os ângulos de refração  $2\theta$  indicados (estão reportados picos selecionados a partir da faixa 8-26,5°,  $2\theta$  com intensidade relativa maior do que 10%): 9,9° (40%), 10,4° (18%), 12,8° (42%), 14,2° (100%), 15,0° (73%), 18,3° (68%), 19° (54%), 20,1° (39%), 20,6° (48%), 21,3° (83%), 23,8° (13%), 24,9° (14%), e 26,2° (22%).

[0018] A Figura 9 mostra o diagrama de difração de pó ao raios X do sal de ácido di-benzenossulfônico do COMPOSTO em uma forma cristalina como obtido a partir do procedimento geral para a formação de sal. O diagrama de difração de raios X medido com o método 2 mostra picos que são dotados de uma intensidade relativa, quando comparados ao pico

mais intenso no diagrama, das seguintes percentagens (intensidades de pico relativas dadas entre parênteses) sob os ângulos de refração  $2\theta$  indicados (estão reportados picos seleccionados a partir da faixa 8-26,5°,  $2\theta$  com intensidade relativa maior do que 10%): 8,1° (16%), 8,5° (18%), 10,9° (20%), 11,4° (16%), 12,3° (20%), 12,6° (37%), 12,9° (22%), 13,4° (55%), 14,6° (32%), (20%), 15,3° (37%), 16,1° (27%), 17,5° (97%), 17,9° (37%), 19,1° (22%), 19,4° (25%), 20,1° (46%), 21,3° (91%), 21,8° (46%), 22,7° (100%), 23,6° (18%), 24,5° (20%) e 25,5° (21%).

[0019] A Figura 10 mostra o diagrama de difração de pó ao raios X do sal de ácido di-etanossulfônico do COMPOSTO em uma forma cristalina como obtido a partir do procedimento geral para a formação de sal. O diagrama de difração de raios X medido com o método 2 mostra picos que são dotados de uma intensidade relativa, quando comparados ao pico mais intenso no diagrama, das seguintes percentagens (intensidades de pico relativas dadas entre parênteses) sob os ângulos de refração  $2\theta$  indicados (estão reportados picos seleccionados a partir da faixa 8-26,5°,  $2\theta$  com intensidade relativa maior do que 10%): 9,6° (25%), 9,9° (21%), 10,5° (23,3%), 11,2° (27%), 11,9° (17%), 12,9° (48%), 14,5° (53%), 15,0° (40%), 15,7° (100%), 16,5° (65%), 17,0° (40%), 17,7° (49%), 19,0° (67%), 19,7° (69%), 20,4° (68%), 21,5° (55%), 22,6° (67%), e 23,3° (47%).

[0020] A Figura 11 mostra o diagrama de difração de pó ao raios X do sal de ácido di-naftaleno-2-sulfônico do COMPOSTO em uma forma cristalina como obtido a partir do procedimento geral para a formação de sal. O diagrama de difração de raios X medido com o método 2 mostra picos que são dotados de uma intensidade relativa, quando comparados ao pico mais intenso no diagrama, das seguintes percentagens (intensidades de pico relativas dadas entre parênteses) sob os ângulos de refração  $2\theta$  indicados (estão reportados picos seleccionados a partir da faixa 8-26,5°,  $2\theta$  com intensidade relativa maior do que 10%): 9,8° (98%), 11,2° (45%), 11,8°

(24%), 13,7° (20%), 14,6° (33%), 15,6° (100%), 16,9° (90%), 19,4° (96%), 22,4° (45%), e 23,9° (23%).

[0021] Nos diagramas de difração de raios X da Figura 1 à Figura 11 o ângulo de refração  $2\theta$  (2 $\theta$ ) é marcado no eixo horizontal e as contagens no eixo vertical.

### **Descrição Detalhada da Invenção**

[0022] 1) A invenção refere-se a um sal cristalino, especialmente um sal cristalino essencialmente puro, do COMPOSTO (éster do ácido (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 isobutírico); em que o dito sal cristalino consiste de:

1 equivalente do COMPOSTO;

um componente ácido que consiste de 1 a 2 equivalentes de um ácido selecionado a partir do grupo que consiste de ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido metanossulfônico, ácido para-toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, e ácido etanossulfônico; e

de 0 até 5 equivalentes de água.

[0023] 2) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 1), em que o COMPOSTO é éster do ácido (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 isobutírico, enriquecido enantiomericamente.

[0024] 3) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 1), em que o COMPOSTO é éster do ácido (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 isobutírico, enriquecido enantiomericamente.

[0025] 4) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do

COMPOSTO de acordo com a concretização 1), em que o COMPOSTO é éster do ácido (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 isobutírico, na forma enriquecida enantiomericamente sendo dotado de rotação óptica negativa.

[0026] 5) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 4), em que o referido sal cristalino contém de 0 a 3 (especialmente de 0,5 até 3, notavelmente de 1 a 2) equivalentes de água.

[0027] 6) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com qualquer uma das concretizações 1) a 4), em que o dito sal cristalino contém 0 equivalentes de água.

[0028] 7) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 6), em que o componente ácido do dito sal cristalino consiste de 1 ou 2 (especialmente 2) equivalentes de ácido bromídrico, 1 ou 2 equivalentes de ácido sulfúrico, 1 ou 2 (especialmente 2) equivalentes de ácido maléico, de 1 a 2 (especialmente 1,5) equivalentes de ácido fumárico, 1 ou 2 (especialmente 2) equivalentes de ácido metanossulfônico, 1 ou 2 (especialmente 2) equivalentes de ácido para-toluenossulfônico, 1 ou 2 (especialmente 2) equivalentes de ácido benzenossulfônico, 1 a 2 (especialmente 1,5) equivalentes de ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, 1 ou 2 (especialmente 2) equivalentes de ácido naftaleno-2-sulfônico, ou 1 ou 2 (especialmente 2) equivalentes de ácido etanossulfônico.

[0029] Em uma sub-concretização, o componente ácido do dito sal cristalino consiste preferentemente de 2 equivalentes de ácido bromídrico, 1 ou 2 equivalentes de ácido sulfúrico, 2 equivalentes de ácido maléico, 1 to 2 (especialmente 1.5) equivalentes de ácido fumárico, 2 equivalentes de ácido metanossulfônico, 2 equivalentes de ácido para-toluenossulfônico, ou

2 equivalentes de ácido benzenossulfônico. Em outra sub-concretização, o componente ácido do dito sal cristalino preferentemente consiste de 1 ou 2 (especialmente 2) equivalentes de ácido maléico, ou 1 a 2 (especialmente 1,5) equivalentes de ácido fumárico.

[0030] 8) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 7), em que o componente ácido do dito sal cristalino consiste de 2 equivalentes de ácido bromídrico. Uma sub-concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 5) ou 7), em que o componente ácido do dito sal cristalino consiste de 2 equivalentes de ácido bromídrico; e em que o dito sal cristalino contém cerca de 3 equivalentes de água.

[0031] 9) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 7), em que o componente ácido do dito sal cristalino consiste de 1 ou 2 equivalentes de ácido sulfúrico.

[0032] 10) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 7), em que o componente ácido do dito sal cristalino consiste de 2 equivalentes de ácido maléico.

[0033] 11) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 7), em que o componente ácido do dito sal cristalino consiste de 1 a 2 (especialmente 1,5) equivalentes de ácido fumárico.

[0034] 12) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 7), em que o componente ácido do dito sal cristalino consiste de 2 equivalentes de ácido metanossulfônico.

[0035] 13) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do

COMPOSTO de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 7), em que o componente ácido do dito sal cristalino consiste de 2 equivalentes de ácido para-toluenossulfônico.

[0036] 14) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 7), em que o componente ácido do dito sal cristalino consiste de 2 equivalentes de ácido benzenossulfônico.

[0037] 15) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 7), em que o componente ácido do dito sal cristalino consiste de 1 a 2 (especialmente 1,5) equivalentes de ácido naftaleno-1,5-dissulfônico.

[0038] 16) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 7), em que o componente ácido do dito sal cristalino consiste de 2 equivalentes de ácido naftaleno-2-sulfônico.

[0039] 17) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 7), em que o componente ácido do dito sal cristalino consiste de 2 equivalentes de ácido etanossulfônico.

[0040] 18) Outra concretização refere-se a um sal cristalino, especialmente um sal cristalino essencialmente puro, do COMPOSTO de acordo com concretização 1) ou 10), em que o dito sal cristalino consiste de:

1 equivalente do COMPOSTO, ou do COMPOSTO enantiomericamente enriquecido tal como definido em qualquer uma das concretizações 2) a 4);

2 equivalentes de ácido maléico; e

0 equivalentes de água.

[0041] 19) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 10) ou 18), caracterizado

pela presença de picos no diagrama de difração de pó ao raios X sob os seguintes ângulos de refração  $2\theta$ :  $10,15^\circ$ ,  $20,39^\circ$ , e  $22,63^\circ$ .

[0042] 20) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com concretização 10) ou 18), caracterizado pela presença de picos no diagrama de difração de pó ao raios X sob os seguintes ângulos de refração  $2\theta$ :  $5,07^\circ$ ,  $8,19^\circ$ ,  $10,15^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $17,61^\circ$ ,  $20,39^\circ$ ,  $22,63^\circ$ ,  $23,93^\circ$ ,  $24,27^\circ$ , e  $25,61^\circ$ .

[0043] 21) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 10) ou 18), o que exhibe essencialmente o padrão de difração de pó ao raios X conforme ilustrado na Figura 5.

[0044] 22) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 10) ou 18) até 21), o que tem um ponto de fusão de cerca de  $147^\circ\text{C}$  tal como determinado por calorimetria de varredura diferencial utilizando-se o método tal como descrito neste contexto.

[0045] 23) Em outra concretização a presente invenção refere-se a um sal cristalino de acordo com qualquer uma das concretizações 10) ou 18) até 22), capaz de ser obtido por:

1. refluxo de uma solução do COMPOSTO (682 g, 84% p/p, 1,05 mol) em EtOAc (6,3 L, 11 volumes);
2. adição de ácido maléico (256 g, 2,2 mol, 2,1 eq) dissolvido em MeOH (630 ml, 1,1 volumes);
3. agitação da mistura resultante sob refluxo durante 15 minutos e resfriamento para  $65\text{--}68^\circ\text{C}$  dentro de 30 minutos;
4. semeadura opcional com 0,04% p/p de cristais de semeadura;
5. resfriamento da mistura para  $40^\circ\text{C}$  dentro de 3 horas;
6. resfriamento da mistura para  $20^\circ\text{C}$  dentro 1 hora;

7. filtragem do sólido sob 0,2 bar de nitrogênio e enxaguamento do sólido com EtOAc (1500 ml 2,6 volumes); e 8. secagem do sólido sob 1 atmosfera de nitrogênio durante 24 horas.

[0046] 24) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 8), caracterizado pela presença de picos no diagrama de difração de pós ao raios X sob os seguintes ângulos de refração  $2\theta$ :  $9,3^\circ$ ,  $15,6^\circ$ , e  $17,3^\circ$ .

[0047] 25) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 8) ou 24), caracterizado pela presença de picos no diagrama de difração de pós ao raios X sob os seguintes ângulos de refração  $2\theta$ :  $6,2^\circ$ ,  $9,3^\circ$ ,  $15,6^\circ$ ,  $17,3^\circ$ ,  $18,1^\circ$ ,  $19,4^\circ$ ,  $20,0^\circ$ , and  $22,8^\circ$ .

[0048] 26) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 8), 24) ou 25), que mostra essencialmente o padrão de difração de pó ao raios X como ilustrado na Figura 7.

[0049] 27) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 11), caracterizado pela presença de picos de picos no diagrama de difração de pó ao raios X sob os seguintes ângulos de refração  $2\theta$ :  $5,27^\circ$ ,  $8,05^\circ$ , e  $20,61^\circ$ .

[0050] 28) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 11) ou 27), caracterizado pela presença de picos no diagrama de difração de pó ao raios X sob os seguintes ângulos de refração  $2\theta$ :  $5,27^\circ$ ,  $8,05^\circ$ ,  $12,93^\circ$ ,  $19,45^\circ$ ,  $20,61^\circ$ ,  $21,11^\circ$  e  $31,27^\circ$ .

[0051] 29) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 11), 27) ou 28), que mostra essencialmente o padrão de difração de pó por raios X conforme ilustrado na Figura 6.

[0052] 30) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do

COMPOSTO de acordo com a concretização 11), ou 27) até 29), que tem um ponto de fusão de cerca de 180°C quando determinado por calorimetria de varredura diferencial utilizando-se o método tal como descrito neste contexto.

[0053] 31) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 12), caracterizado pela presença de picos no diagrama de difração de pó ao raios X sob os seguintes ângulos de refração  $2\theta$ : 7,21° e 10,00°.

[0054] 32) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 12) ou 31), caracterizado pela presença de picos no diagrama de difração de pó ao raios X sob os seguintes ângulos de refração  $2\theta$ : 3,97°, 7,21°, 10,00°, 15,99°, 17,16°, e 21,02°.

[0055] 33) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 12), 31) ou 32), que mostra essencialmente o padrão de difração de pó ao raios X tal como ilustrado na Figura 2.

[0056] 34) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 13), caracterizado pela presença de picos no diagrama de difração de pó ao raios X sob os seguintes ângulos de refração  $2\theta$ : 5,79° e 19,84°.

[0057] 35) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 13) ou 34), caracterizado pela presença de picos no diagrama de difração de pó ao raios X sob os seguintes ângulos de refração  $2\theta$ : 4,35°, 5,79°, 10,93°, 13,98°, 15,81° e 19,84°.

[0058] 36) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 13), 34) ou 35), que mostra essencialmente o padrão de difração de pó ao raios X tal como ilustrado na Figura 3.

[0059] 37) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do

COMPOSTO de acordo com a concretização 14), caracterizado pela presença de picos no diagrama de difração de pó ao raios X sob os seguintes ângulos de refração  $2\theta$ :  $13,4^\circ$ ,  $17,5^\circ$ , e  $21,3^\circ$ .

[0060] 38) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 14) ou 37), caracterizado pela presença de picos no diagrama de difração de pó ao raios X sob os seguintes ângulos de refração  $2\theta$ :  $12,6^\circ$ ,  $13,4^\circ$ ,  $14,7^\circ$ ,  $17,5^\circ$ ,  $21,3^\circ$ , e  $22,7^\circ$ .

[0061] 39) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 14), 37) ou 38), que mostra essencialmente o padrão de difração de pó ao raios X tal como ilustrado na Figura 9.

[0062] 40) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 15), caracterizado pela presença de picos no diagrama de difração de pó ao raios X sob os seguintes ângulos de refração  $2\theta$ :  $9,9^\circ$ ,  $14,2^\circ$ , e  $21,3^\circ$ .

[0063] 41) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 15) ou 40), caracterizado pela presença de picos no diagrama de difração de pó ao raios X sob os seguintes ângulos de refração  $2\theta$ :  $9,9^\circ$ ,  $12,9^\circ$ ,  $14,2^\circ$ ,  $20,1^\circ$ ,  $20,6^\circ$ , e  $21,3^\circ$ .

[0064] 42) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 15), 40) ou 41), que mostra essencialmente o padrão de difração de pó ao raios X tal como ilustrado na Figura 8.

[0065] 43) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 16), caracterizado pela presença de picos no diagrama de difração de pó ao raios X sob os seguintes ângulos de refração  $2\theta$ :  $9,8^\circ$ ,  $11,2^\circ$ , e  $15,6^\circ$ .

[0066] 44) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 16) ou 43), caracterizado pela

presença de picos no diagrama de difração de pó ao raios X sob os seguintes ângulos de refração  $2\theta$ :  $9,8^\circ$ ,  $11,2^\circ$ ,  $15,6^\circ$ ,  $22,4^\circ$ , e  $23,9^\circ$ .

[0067] 45) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 16), 43) ou 44), que mostra essencialmente o padrão de difração de pó ao raios X tal como ilustrado na Figura 11.

[0068] 46) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 17), caracterizado pela presença de picos no diagrama de difração de pó ao raios X sob os seguintes ângulos de refração  $2\theta$ :  $11,2^\circ$ ,  $15,7^\circ$ , e  $20,4^\circ$ .

[0069] 47) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 17) ou 46), caracterizado pela presença de picos no diagrama de difração de pó ao raios X sob os seguintes ângulos de refração  $2\theta$ :  $11,2^\circ$ ,  $14,5^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $17,7^\circ$ ,  $20,4^\circ$ , e  $22,6^\circ$ .

[0070] 48) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 17), 46) ou 47), que mostra essencialmente o padrão de difração de pó ao raios X tal como ilustrado na Figura 10.

[0071] 49) A invenção refere-se ainda a um sal cristalino, especialmente um sal cristalino essencialmente puro, do COMPOSTO (ácido (1R\*,2R\*,4R\*)-2-(2-([3-(4,7-dimetoxi-1 H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino)-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il éster isobutírico); em que o dito sal cristalino consiste de:

- 1 equivalente do COMPOSTO;
- um componente ácido que consiste de cerca de 1 equivalente de ácido sulfúrico; e
- cerca de 6 equivalentes de água.

[0072] 50) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 49), caracterizado pela

presença de picos no diagrama de difração de pó ao raios X sob os seguintes ângulos de refração  $2\theta$ : 11,78°, 13,69°, e 14,19°.

[0073] 51) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 49) ou 50), caracterizado pela presença de picos no diagrama de difração de pó ao raios X sob os seguintes ângulos de refração  $2\theta$ : 2,85°, 8,50°, 9,50°, 11,78°, 13,26°, 13,69°, e 14,19°.

[0074] 52) Outra concretização refere-se a um sal cristalino do COMPOSTO de acordo com a concretização 49), 50) ou 51), que mostra essencialmente o padrão de difração de pó ao raios X tal como ilustrado na Figura 4.

[0075] Para evitar quaisquer dúvidas, sempre que uma das concretizações expostas anteriormente, especialmente uma das concretizações 19), 20), 24), 25), 27), 28), 31), 32), 34), 35), 37), 38), 40), 41), 43), 44), 46), 47), 50) e 51), se refere a “picos no diagrama de difração de pó ao raios X nos ângulos de refração seguintes  $2\theta$ ”, o dito diagrama de difração de pó ao raios X é obtido utilizando-se radiação Cu K $\alpha$ 1 ( $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ ); e deve ser compreendido que a exatidão dos valores  $2\theta$  quando proporcionados neste contexto encontra-se na faixa de  $\pm 0,1-0,2^\circ$ . Notavelmente, quando se especifica um ângulo de refração  $2\theta$  para um pico nas concretizações da invenção e nas reivindicações, o valor  $2\theta$  dado deverá ser compreendido como sendo um intervalo que vai desde o dito valor menos  $0,2^\circ$  até ao dito valor mais  $0,2^\circ$  ( $2\theta \pm 0,2^\circ$ ); e preferentemente que vai desde o dito valor menos  $0,1^\circ$  até ao dito valor mais  $0,1^\circ$  ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ).

[0076] Para evitar quaisquer dúvidas, a configuração relativa dos estereoisômeros é indicada como se segue:

éster do ácido (1R\*,2R\*,4R\*)-2-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-meti-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico denomina

éster do ácido (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 isobutírico, ou

éster do ácido (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 isobutírico,

ou misturas destes dois enantiômeros, tais como, por exemplo, o racemato.

[0077] Abrangidas pelo escopo da presente invenção estão as formas de sal cristalino do COMPOSTO, ou seja, o éster do ácido (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 isobutírico, descrito neste contexto; em que o COMPOSTO pode estar na forma racêmica; na forma enantiomericamente enriquecida do enantiômero da configuração absoluta (1 R,2R,4R); na forma enantiomericamente enriquecida do enantiômero de configuração absoluta (1S,2S,4S); ou na forma de qualquer mistura destes dois enantiômeros. Preferida é a forma enantiomericamente enriquecida que tem rotação óptica negativa tal como determinada utilizando-se o método como descrito neste contexto.

[0078] Onde se utiliza a forma plural para compostos, sais, composições farmacêuticas, enfermidades e assemelhados, esta também pretende ter o significado de um único composto, sal ou assemelhado.

[0079] O termo “enantiomericamente enriquecido” é compreendido no contexto da presente invenção como significando especialmente que pelo menos 90, preferentemente pelo menos 95, e com maior preferência pelo menos 99 por cento, em peso, do COMPOSTO estão presentes na forma de um enantiômero do COMPOSTO.

[0080] O termo “essencialmente puro” é compreendido no contexto da presente invenção como significando especialmente que pelo menos 90,

preferentemente pelo menos 95, e com maior preferência pelo menos 99 por cento, em peso, dos cristais de um COMPOSTO estão presentes em uma forma cristalina de acordo com a presente invenção, especialmente em uma única forma cristalina da presente invenção.

[0081] Quando se define a presença de pico, por exemplo, em um diagrama de difração de pó ao raios X, uma abordagem comum é fazer isto em termos de relação S/N (S = sinal, N = ruído). De acordo com esta definição, quando se estabelece que um pico tem de estar presente em um diagrama de difração de pó por raios X, fica entendido que o pico no diagrama de difração de pó por raios X é definido por ter uma relação S/N (S = sinal, N = ruído) maior do que x (sendo x um valor numérico maior do que 1), usualmente maior do que 2, especialmente maior do que 3.

[0082] No contexto com o estabelecimento de que a forma cristalina mostra essencialmente um padrão de difração de pó por raios X tal como ilustrado na Figura 1 até à Figura 11, respectivamente, o termo “essencialmente” significa que pelo menos os picos principais do diagrama ilustrado nas ditas figuras, ou seja, aqueles que têm uma intensidade relativa de mais que 10%, especialmente mais do que 20%, em comparação com o pico mais intenso no diagrama, têm de estar presentes. Não obstante, a pessoa versada na técnica da difração de pó por raios X reconhecerá que as intensidades relativas no diagrama de difração de pó por raios X podem estar sujeitas a fortes variações de intensidade devido aos efeitos de orientação preferidos.

[0083] A menos que usado com relação a temperaturas, o termo “aproximadamente” colocado antes de um valor numérico “X” refere-se no presente pedido a um intervalo que se estende desde X menos 10% de X até X mais 10% de X, e preferentemente a um intervalo que se estende desde X menos 5% de X até X mais 5% de X. No caso particular das temperaturas, o termo “aproximadamente” colocado antes de uma temperatura “Y” refere-se na

presente invenção a um intervalo que se estende desde a temperatura Y menos 10°C até Y mais 10°C, e preferentemente a um intervalo que se estende desde Y menos 5°C até Y mais 5°C. A temperatura ambiente significa uma temperatura de aproximadamente 25°C. Quando na presente invenção se utiliza o termo equivalente(s) n, em que n é um número, entende-se e situa-se dentro do escopo do presente pedido que n está-se referindo a aproximadamente o número n, preferentemente n está-se referindo ao número n exato.

[0084] Os sais cristalinos, especialmente os sais cristalinos essencialmente puros, do COMPOSTO de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 51) podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de composições farmacêuticas para administração entérica ou parentérica.

[0085] 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 de Pharmacy*, 21st Edition (2005), Part 5, “Pharmaceutical Manufacturing” [published by Lippincott Williams & Wilkins]) ao trazerem-se as formas cristalinas da presente invenção, opcionalmente em combinação com outras substâncias terapeuticamente valiosas, para uma forma de administração galênica em conjunto com materiais carreadores sólidos ou líquidos, terapeuticamente compatíveis, inertes, não tóxicos, adequados e, quando desejado, adjuvantes farmacêuticos usuais.

[0086] Os sais cristalinos, especialmente os sais cristalinos essencialmente puros, do COMPOSTO de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 51) podem ser usados como componente simples ou como misturas com outras formas cristalinas da forma amorfa do COMPOSTO.

[0087] Os sais cristalinos, especialmente os sais cristalinos

essencialmente puros, do COMPOSTO de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 51) são de utilidade na preparação de um medicamento e/ou são adequados

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

[0088] Os sais cristalinos, especialmente os sais cristalinos essencialmente puros, do COMPOSTO de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 51) são ainda também de utilidade na preparação de um medicamento e/ou são adequados 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 anti-asmático, agente anti-aterosclerótico, aditivo para soluções cardioplégicas para circulações pulmonares, adjuntor para terapia trombolítica, como agente anti-agregante, ou como agente para o tratamento de angina instável;
- para o tratamento ou profilaxia de hipertensão, especialmente hipertensão portal, hipertensão secundária para tratamento com eritropoietina e hipertensão com baixa renina;
- para o uso em enfermidades hipóxicas ou isquêmicas, ou como agente anti-isquêmico para o tratamento de, por exemplo, isquemia cardíaca, renal e cerebral e reperfusão (por exemplo, que ocorre depois de cirurgia de revascularização cardiopulmonar), vasoespasma das coronárias e cerebral e assemelhados, terapia para enfermidades vasculares periféricas (por

exemplo, doença de Raynaud, claudicação intermitente, doença de Takayashus), doença calciforme incluindo iniciação e/ou evolução da dor de crise;

- para o tratamento ou profilaxia de distúrbios relacionados com função da célula renal, glomerular e mensagial, incluindo insuficiência renal aguda e crônica, nefropatia diabética, nefropatia induzida por hipertensão, lesão glomerular, dano renal relacionado com a idade ou diálise, nefroesclerose, nefrotoxicidade relacionada com agente de imagem e contraste e com ciclosporina, isquemia renal, refluxo vesicorretal primário, ou glomeruloesclerose;

- para o uso em terapia para infarto do miocárdio, tratamento de hipertrofia cardíaca, hipertensão pulmonar primária e secundária, terapia para insuficiência cardíaca congestiva que inclui inibição de fibrose, inibição de dilatação do ventrículo esquerdo, remodelagem e disfunção, ou restenose em seguida a angioplastia ou implante de *stent*;

- para o tratamento de endotoxemia ou choque de endotoxina, ou choque hemorrágico;

- para o tratamento de disfunção sexual tanto nos homens (disfunção erétil, por exemplo, devido a diabetes mellitus, ferimento da medula espinal, prostatectomia radical, etiologia psicogênica e outras causas) quanto nas mulheres por melhoramento do fluxo sanguíneo para a genitália, especialmente corpos cavernosos;

- para a prevenção e/ou redução de câncer ou dano em órgão alvo associado com proliferação de células;

- 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;

- para o tratamento de hepatotoxicidade e falência repentina, doença hepática e lesão incluindo complicação concomitante (por exemplo, hepatotoxicidade, fibrose, cirrose), conseqüências perniciosas de tumores, tais como hipertensão resultante de hemangiopericitoma, enfermidades espáticas do trato urinário e/ou bexiga, síndrome hepato-renal, enfermidades imunológicas envolvendo vasculite, tais como lupus, esclerose sistêmica, crioglobulinemia mista, fibrose associada com disfunção renal e hepatotoxicidade;

- para o uso em enfermidades gastrintestinais, tais como colite ulcerosa, doença de Crohn, dano da mucosa gástrica, doença inflamatória intestinal e doença isquêmica intestinal, enfermidades da vesícula biliar ou baseadas no conduto biliar, tais como colangite, pancreatite, regulação do crescimento celular, hipertrofia prostática benigna, ou transplante, ou para o uso como agente anti-diarréico;

- para o tratamento de distúrbios envolvendo bronco constrição ou distúrbios de inflamação crônica ou aguda, tais como doença pulmonar obstrutiva e síndrome da angústia de adultos;

- para alívio da dor que inclui dor neuropática, dor periférica e dor associada com câncer, tal com odor associada com câncer de próstata ou câncer ósseo;

- para o tratamento de distúrbios vasculares do sistema nervoso central, tais como acidente vascular cerebral, ataques isquêmicos, enxaqueca e hemorragia subaracnóidea, distúrbios de comportamento do sistema nervosa central, tratamento de demência que inclui demência de Alzheimer, demência senil e demência vascular,

epilepsia, ou distúrbios do sono; ou

- para redução de morbidade geral e/ou mortalidade como um resultado das utilidades anteriormente citadas.

[0089] 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 sal cristalino, especialmente de um sal cristalino essencialmente puro, do COMPOSTO de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 51).

[0090] Além disso, os sais cristalinos, especialmente os sais cristalinos essencialmente puros, do COMPOSTO de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 51) também podem ser usados favoravelmente em combinação com um ou mais agentes selecionados a partir de agentes hipolipemiantes tais como estatinas, anticoagulantes tais como cumarinas, agentes antitrombóticos, tais como clopidogrel,  $\beta$ -bloqueadores, e outros agentes cardio-protetores.

[0091] A presente invenção também se refere a um processo para a preparação do COMPOSTO em uma forma racêmica e enriquecida enantiomericamente, e a processos para a preparação e caracterização de sais cristalinos do COMPOSTO de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 51), estando os ditos processos descritos na parte experimental em seguida.

## **Parte Experimental**

[0092] Os Exemplos seguintes ilustram a invenção de forma mais detalhada. As temperaturas são dadas em graus Celsius. Se não estiverem estabelecidas de outra maneira, as percentagens são dadas em peso.

## **Abreviaturas conforme usadas neste contexto e na descrição exposta**

**anteriormente:**

|                    |                                                             |
|--------------------|-------------------------------------------------------------|
| aq.                | aquoso                                                      |
| ca.                | aproximadamente                                             |
| CC                 | cromatografia de coluna em gel de sílica                    |
| DCM                | diclorometano                                               |
| DIPA               | diisopropil-amina                                           |
| DIPEA              | diisopropil-etilamina, base de Hünig, etil-diisopropilamina |
| DMAP               | 4-dimetilamino-piridina                                     |
| DMF                | dimetilformamida                                            |
| DSC                | calorimetria diferencial de varredura                       |
| eq.                | equivalente(s)                                              |
| Et <sub>2</sub> O  | éter etílico                                                |
| EtOAc              | acetato de etila                                            |
| EtOH               | etanol                                                      |
| Fig.               | figura                                                      |
| h                  | hora(s)                                                     |
| <sup>1</sup> H-NMR | ressonância magnética nuclear hidrogênio-1                  |
| Hept               | heptano                                                     |
| Hex                | hexano                                                      |
| HOBt               | 1-hidroxibenzotriazol                                       |
| MEK                | 2-butanona                                                  |
| MeCN               | acetonitrila                                                |
| MeOH               | metanol                                                     |
| NEt <sub>3</sub>   | triethylamina                                               |
| Pd/C               | paládio em carbono                                          |
| 2-PrOH             | isopropanol                                                 |
| Red-Al             | sódio-bis(2-metoxietoxi)hidreto de alumínio                 |
| RH                 | umidade relativa                                            |
| rt                 | temperatura ambiente                                        |

|       |                                         |
|-------|-----------------------------------------|
| rpm   | rotações por minuto                     |
| sat.  | saturado                                |
| TBME  | éter <i>terc</i> -butílico de metila    |
| tert. | terciário                               |
| THF   | tetraidrofurano                         |
| TsOH  | ácido <i>para</i> (p)-tolueno sulfônico |
| XRPD  | difração de pó por raios X              |

#### Análise de difração de pó por raios X (XRPD):

[0093] Método 1: Coletaram-se padrões de difração de pó por raios X em um difractômetro de raios X Bruker D8 Advance equipado com um detector LynxEye com janela 3° operado com Cu K $\alpha$ -radiação em geometria de reflexo (Bragg-Brentano). Tipicamente, o tubo de raios X foi operado sob 40kV/40mA. Aplicou-se uma dimensão de etapa de 0,02° (2 $\theta$ ) e um tempo de etapa de 37 seg sobre uma faixa de varredura de 2 - 50° em 2teta (2 $\theta$ ). A fenda de divergência foi ajustada para V12 ou V20 variável, dependente da profundidade do suporte de amostra. O pó (cerca de 15 mg para 0,1 mm de profundidade e cerca de 80 mg para 1 mm de profundidade) foi levemente prensado em um suporte de amostra de cristal simples de silício com profundidade de 0,1 mm ou 1 mm e as amostras foram rodadas em seu próprio plano durante a medição. As amostras selecionadas foram cobertas com ouropel Kapton. Os dados de difração são reportados utilizando-se Cu K $\alpha$ 1 ( $\lambda$  = 1,5406 Å), depois de o componente K $\alpha$ 2 ter sido despojado utilizando-se o software de avaliação de instrumento (EVA). Além disso, o sinal de fundo foi removido utilizando-se o software de avaliação de instrumento (EVA), para amostras que foram cobertas por Kapton durante a aquisição de dados. A exatidão dos valores 2 $\theta$  tais como proporcionados neste contexto situa-se na faixa de +/- 0,1-0,2° como é geralmente o caso para o padrão de difração de

pó por raios X convencionalmente registrado.

[0094] Método 2: Coletaram-se padrões de difração de pó por raios X em um difractômetro de raios X Bruker D8 Advance equipado com um detector GADDS HiStar operado com Cu K $\alpha$ -radiação em geometria de reflexo. Tipicamente, o tubo de raios X foi operado sob 40kV/40mA. O desempenho do instrumento é verificado utilizando-se um padrão Corundum certificado (NIST 1976). As amostras operadas sob condições ambiente foram preparadas como espécimes de placa plana utilizando-se o pó como recebido. Aproximadamente 3 mg da amostra foram suavemente prensados em uma lamina de microscópio. Os dados foram coletados sobre uma faixa angular de 7,6° até 26,7° 2 $\theta$  em 1 armação com um tempo de aquisição de 180segundo. Os dados de difração estão reportados sem o componente K $\alpha$ 2 ser despojado e o sinal de fundo foi removido utilizando-se o software de avaliação de instrumento (EVA). A exatidão dos valores 2 $\theta$  tais como proporcionados neste contexto situa-se na faixa de +/- 0,1-0,2°, como é geralmente o caso para o padrão de difração de pó por raios X convencionalmente registrado.

[0095] Pontos de fusão foram medidos em um aparelho Buchi B-540 e não foram corrigidos; ou foram medidos, se explicitamente estabelecido, por colorimetria de varredura diferencial (DSC):

[0096] Os dados de DSC foram coletados em um Perkin Elmer DSC7. Tipicamente, aqueceram-se 2-3 mg de amostra, previamente armazenada aberta sob nitrogênio seco durante 16 horas, foi aquecida em uma bandeja de ouro fechada sob 20°C min<sup>-1</sup> a partir de -20°C até 200°C. Os pontos de fusão estão reportados como temperaturas de pico.

[0097] As rotações ópticas foram medidas em um aparelho Jasco P-1030 sob temperatura ambiente utilizando-se a linha D de sódio ( $\lambda$  = 589 nm).

[0098] <sup>1</sup>H-NMR foram medidas em um Bruker Avance 400 (400

MHz); os desvios químicos são dados em ppm em relação ao solvente usado; multiplicidades: s = simples, d = duplo, t = terceto, q = quarteto, p = pentupleto, hex = hexeto, sept = septupleto, m = multipletto, dm = duplo de multipletto, br = amplo, as constantes de acoplamento são dadas em Hz). Os ensaios de NMR foram medidos utilizando-se dimetiléter de hidroquinona como padrão interno.

[0099] Higroscopicidade foi avaliada através de medições de sorção de vapor gravimétrico digitalizadas em um SPS11-100m (Projekt Messtechnik, Ulm, Germany) (a taxa de varredura foi 5% de mudança de umidade relativa por hora, o ciclo iniciou sob 50% de umidade relativa seguido por uma varredura a seco e uma varredura ascendente para 95% de umidade relativa). A classificação foi efetuada de acordo com o European Pharmacopea Technical Guide (1999 edition) (por exemplo, levemente higroscópico: aumento na massa é menor do que 2% e igual ou maior do que 0,2% massa/massa). Foi considerada a alteração de massa entre 40% de umidade relativa e 80% de umidade relativa na varredura ascendente.

[00100] LC-MS foram executados utilizando-se as seguintes condições: 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, com 0,04% ácido trifluoroacético, fluxo: 4,5 ml/min,  $t_R$  é dado em min.

[00101] Os compostos são purificados por HPLC de preparação (coluna: X-terra RP18, 50x19 mm, 5 µm, 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 separados nos seus enantiômeros por HPLC de preparação (condições preferidas: Daicel, ChiralCel OD 20x250 mm, 10 µm, 4% etanol em hexano, fluxo 10-20 ml/min).

## **1. Preparação e caracterização do COMPOSTO**

[00102] A preparação do COMPOSTO é conhecida a partir da W02008/132679:

### **Preparação dos intermediários**

Procedimentos gerais para a preparação dos intermediários chave K:

[00103] Os intermediários chave K1A e K2A o que são derivados biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il ou biciclo[3.2.2]non-8-en-6-il são obtidos como uma mistura entre o racemato principal dotado da configuração relativa (R\*,R\*,R\*) (ou seja, a ponte -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- da metade cicloexeno é *cis* para o grupo -OR<sup>2</sup> sendo hidroxila) e o racemato menor tendo a configuração relativa (R\*,S\*,R\*) (ou seja, a ponte -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- da metade cicloexeno é *trans* para o grupo -OR<sup>2</sup> sendo hidroxila). Os racematos maiores e menores podem ser separados tal como se descreveu para o intermediário chave K1A no procedimento A1.5. O racemato maior é isolado e usado na preparação dos exemplos adiante.

### **K1A: Éster *terc*-butílico de ácido rac-(1R\*,2R\*,4R1-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético**

K1 A.1 (Procedimento A1.1): rac-(1R\*,4R\*)-Biciclo[2.2.2] octano-2,5-diona

[00104] Misturaram-se e aqueceram-se 25 ml de 2-(trimetilsililoxi)-1,3-cicloexadieno e 13 ml de  $\alpha$ -acetoxiacrilonitrila a 150°C em um vaso fechado durante 22 h. O óleo viscoso de cor 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 CC com EtOAc-Hept (1:2) para proporcionar 7,9 g de rac-(1R\*,4R\*)- biciclo[2.2.2]octano-2,5-diona.

[00105] LC-MS:  $t_R = 0,44$  min.

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

[00106] A 4,0 g de rac-(1R\*,4R\*)-biciclo[2.2.2]octano-2,5-diona (intermediário K1A.1), dissolvido 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 para a rt, resfriada rapidamente com NaHCO<sub>3</sub> aq. saturado, extraída com Et<sub>2</sub>O, 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\*)-spiro[biciclo[2.2.2]octano-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ona na forma de um óleo amarelo.

[00107] LC-MS:  $t_R = 0,64$  min; [M-FH-FCH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>: 224,35.

K1A.3 (Procedimento A1.3): Mistura de rac-(7R\*,8R\*,10R\*)- e rac-(7R\*,8S\*,10R\*)-7,10-(1,2- etileno)-8-fenil-1,4-dioxa-spiro[4,5]decan-8-ol

[00108] A uma solução de 2,41 g de rac-(1R\*,4R\*)-spiro[biciclo[2.2.2]octano-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ona (intermediário K1A.2) em 80 ml Et<sub>2</sub>O, adicionou-se 14,5 ml de solução de brometo de fenilmagnésio (1M em Et<sub>2</sub>O) gota a gota durante 10 min. A mistura de reação foi submetida a agitação durante 4 h sob rt. Então, a mistura foi resfriada rapidamente de maneira cuidadosa com gelo, adicionaram-se 8 ml de 2N HCl e as fases foram separadas. A fase orgânica foi evaporada e o produto bruto foi purificado por CC com Hept-EtOAc (7:3) para proporcionar 0,37 g de 7,10-(1,2-etileno)-8-fenil-1,4-dioxa-spiro[4,5]de-can-8-ol na forma de um óleo incolor. (A separação dos diastereômeros por CC é possível mas não foi realizada neste caso).

[00109] LC-MS:  $t_R = 0,84$  min; [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>: 243,34.

K1 A.4 (Procedimento A1.4): rac-(1R\*,4R\*)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona

[00110] A uma solução de 0,54 g de 7,10-(1,2-etileno)-8-fenil-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol (intermediário K1A.3) em 20 ml de acetona adicionou-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 NaHCO<sub>3</sub> aq. sat., 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.

[00111] LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,93 min; [M+H+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>: 240,11.

K1 A.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

[00112] A uma solução de 0,51 ml de DIPA em 0,5 ml de THF adicionaram-se 2,2 ml de n-butilítio (1,6M em Hex) gota a gota a -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 -50°C, adicionaram-se 0,73 ml de acetato *terc*.-butila e continuou-se com a 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 a -50 até -20°C durante 2,5 h. A mistura de reação foi vazada em gelo/aq. HCl, 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 menor, 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.

[00113] LC-MS (racemato principal):  $t_R = 1,06$  min;  $[M-(CH_3)_3-H_2O-FH]^+$ : 241,11.

[00114] LC-MS (racemato menor):  $t_R = 1,05$  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 éster *terc*-butílico de ácido (1R,2R,4R)-(2-Hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético

[00115] 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: Daicel ChiralPak AD-H, 20x250 mm, 5 pm; Hex/ EtOH 95:5, fluxo 16 ml/min).

[00116] HPLC analítico quiral (Daicel ChiralPak AD-H, 4,6x250 mm, 5 pm; Hex/ EtOH 95:5, fluxo 0,8 ml/min):

[00117] éster *terc*-butílico de ácido(1R,2R,4R)-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético:

[00118] Enantiômero A:  $t_R = 6,70$  min. éster *terc*-butílico de ácido (1S,2S,4S)-(2-Hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético:

Enantiômero B:  $t_R = 7,93$  min.

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

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

[00119] 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 N<sub>2</sub> e adicionando-se 600 mg de 10% p Pd/C. A reação foi submetida a agitação sob

uma atmosfera de H<sub>2</sub> (balão). Outros 300 mg de 10% p Pd/C foram adicionados 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 proporcionou depois de concentração *in vacuo* 4,3 g de 3,6-dimetoxi-benzeno-1,2-diamina na forma de um sólido preto.

[00120] LC-MS:  $t_R$  = 0,48 min;  $[M+H]^+$ : 169,09.

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

[00121] A uma solução de 3,1 g de ácido 4-(benziloxycarbonil-metil-amino)-butírico em 80 ml DCM adicionaram-se 6,5 ml de DIPEA, 1,8 g de HOBt, 2,6 g de EDC e 154 mg de DMAP. Depois de submetida a agitação durante 10 min, adicionaram-se 2,1 g de 3,6-dimetoxi-benzeno-1,2-diamina, dissolvidos em 20 ml de DCM, e a mistura foi submetida a agitação sob rt durante a noite. A reação foi resfriada rapidamente com sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>, as fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com salmoura, submetida a secagem sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrada *in vacuo* para proporcionar o composto do título bruto na forma de um óleo preto.

[00122] LC-MS:  $t_R$  = 0,88 min;  $[M+H]^+$ : 402,06.

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

[00123] A uma mistura do éster benzílico de ácido [3-(2-amino-3,6-dimetoxi-fenilcarbamoil)-propil]-metil-carbâmi-co bruto mencionado anteriormente em 16 ml de tolueno adicionaram-se 4 ml de DMF e 1,9 g de TsOH e a reação foi aquecida até 150°C durante 2 h no microondas. Adicionou-se NaHCO<sub>3</sub> sat. aq. e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com salmoura, submetida a secagem sobre MgSO<sub>4</sub>, concentrada *in vacuo*, filtrada 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 castanha.

[00124] LC-MS:  $t_R = 0,85$  min;  $[M+H]^+$ : 384,62.

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

[00125] 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<sub>2</sub>, antes de serem adicionados 260 mg de 10% p de Pd/C. A mistura de reação foi então submetida a agitação sob uma atmosfera de H<sub>2</sub> (balão) durante 5 horas sob temperatura ambiente. 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.

[00126] LC-MS:  $t_R = 0,57$  min;  $[M+H]^+$ : 250,13.

### Preparação do COMPOSTO

**Exemplo de Referência 1A: Éster de ácido 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-il isobutírico**

1.1 (Procedimento P1.1): Ácido rac-(1R\*,2R\*,4R\*)-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético

[00127] 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.H<sub>2</sub>O, 8 ml de H<sub>2</sub>O 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 Et<sub>2</sub>O. A camada aquosa foi separada e acidulada com 1N HCl resultando na formação de um sólido branco. O sólido foi filtrado, lavado com 5 ml aq. HCl e submetido a

secagem *in vacuo* para obter-se 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.

[00128] LC-MS:  $t_R$  = 0,86 min;  $[M-H_2O+H]^+$ : 241,28.

1.2 (Procedimento P1.2): rac-(1R\*,2R\*,4R\*)-N-1-3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil-1-2-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-N-metil-acetamida

[00129] 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 de THF adicionaram-se 0,58 ml de DIPEA, 175 mg de HOBt e 250 mg de EDC sob rt. Depois de submetida a 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 temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi resfriada rapidamente com sat. aq.  $NaHCO_3$ , as fases foram separadas and a fase orgânica foi lavada com água e salmoura, submetida a secagem sobre  $MgSO_4$  e concentrada *in vacuo*. Purificação por CC utilizando-se EtOAc-MeOH (5:1 até 2:1) proporcionou 475 mg de rac-(1R\*,2R\*,4 R\*)-N43-(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.

[00130] 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

[00131] 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 adicionaram-se gota a gota 0,77 ml de uma solução Red-Al (65% em

tolueno) a 0°C. Depois de agitação durante 10 min a 0°C, o banho de resfriamento foi removido e continuou-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 aquosa foi extraída com tolueno, as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas a secagem sobre MgSO<sub>4</sub> 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 de uma espuma branca.

[00132] LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,79 min; [M+H]<sup>+</sup>: 476,13.

1.4: Éster do ácido 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-il isobutírico

[00133] A uma solução de 199 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 em 4 ml de DCM adicionaram-se 0,2 ml de NEt<sub>3</sub> e 0,1 ml de cloreto de isobutiril a 0°C. A mistura de reação foi submetida a agitação durante a noite permitindo-se que a temperatura alcançasse lentamente a rt. A reação foi resfriada rapidamente com NaHCO<sub>3</sub> aq. sat., as fases foram separadas e a fase aquosa foi re-extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas a secagem sobre MgSO<sub>4</sub> e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi redissolvido em 3 ml de EtOAc, gel de sílica e adicionaram-se 1,5 ml de MeOH e a mistura foi submetida a agitação vigorosamente durante 7 d. A mistura foi filtrada, lavada completamente com EtOAc-MeOH (2:1) e evaporada. Purificação por CC utilizando-se EtOAc-MeOH (5:1 até 3:1 + 0,1% NEt<sub>3</sub>) proporcionou 186 mg de éster do ácido 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-il-isobutírico na forma de uma espuma bege.

[00134] LC-MS:  $t_R$  = 0,90 min;  $[M+H]^+$ : 546,23.

**Exemplo de referência 2A: Éster do ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4,7-dimetoxi-1 H-benzoi midazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il-isobutírico**

2.1: Ácido (1S,2S,4S)-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético

[00135] Preparado de acordo com o procedimento P1.1 no Exemplo de Referência 1A 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).

[00136] LC-MS:  $t_R$  = 0,91 min;  $[M-H_2O+H]^+$ : 241,10.

2.2: (1S,2S,4S)-2-(2-{[3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzoimida-zol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2] oct-5-en-2-ol

[00137] Preparado de acordo com os procedimentos P1.2 até P1.3 no Exemplo de Referência 1A utilizando-se o ácido (2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético exposto anteriormente.

[00138] LC-MS:  $t_R$  = 0,78 min;  $[M+H]^+$ : 476,09.

2.3: Éster do ácido (1S,2S,4S)-2-(2-{1-3-(4,7-dimetoxi-1H -benzoimidazol-2-il)-propil-1-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il isobutírico

[00139] Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo de Referência 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 exposto anteriormente.

[00140] LC-MS:  $t_R$  = 0,89 min;  $[M+H]^+$ : 546,19.

**Exemplo de referência 3A: Éster do ácido (1R,2R,4R)-2-(2-([3-(4,7-dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il)-propil]-metil-amino)-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il-isobutírico**

3.1: Ácido (1R,2R,4R)-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético

[00141] Preparado de acordo com o procedimento P1.1 no Exemplo de referência 1 utilizando-se o enantiômero A 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).

[00142] LC-MS:  $t_R$  = 0,91 min;  $[M-H_2O+H]^+$ : 241,16.

3.2: (1R,2R,4R)-2-(2-{1-3-(4,7-Dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il)-propil}-1-metil-amino)-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol

[00143] Preparado de acordo com os procedimentos P1.2 até P1.3 no Exemplo de referência 1 que contém o ácido (2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético exposto anteriormente.

[00144] LC-MS:  $t_R$  = 0,79 min;  $[M+H]^+$ : 476,09.

3.3: Éster do ácido (1R,2R,4R)-2-(2-{1-3-(4,7-dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il)-propil}-metil-amino)-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il-isobutírico

[00145] Preparado de acordo com o procedimento P1.4 no Exemplo de referência 1A utilizando-se o 2-(2-([3-(4,7-dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il)-propil]-metil-amino)-etil)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol exposto anteriormente.

[00146] LC-MS:  $t_R$  = 0,89 min;  $[M+H]^+$ : 546,11.

[00147] Rotação óptica:  $\alpha_D$  (c = 10 mg/ml EtOH) = -21.5°.

[00148]  $^1H$  NMR (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  7,39-7,37 (m, 2H), 7,30 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,43 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,27-3,23 (m, 1H), 3,18-3,15 (m, 1H), 2,87 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,54 (sept, J = 7,0 Hz, 1H), 2,47-2,37 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,192,12 (m, 1H),

2,01-1,92 (m, 5H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,27-1,19 (m, 1H), 1,16 (d, J= 7,0 Hz, 6H).

## **Testes Biológicos**

### **Ensaio de canal L *in vitro***

[00149] A atividade antagonista do cana L (valores IC<sub>50</sub>) dos Exemplos de Referência 1A, 2A, e 3A é determinada de acordo com o método experimental exposto em seguida.

[00150] Células de rim embrionárias (HEK293) expressoras do canal Ca<sub>v</sub>1.2 humano adicionalmente às subunidades auxiliares  $\beta$ -2a e  $\alpha$ 2 $\delta$ -1, são desenvolvidas em meio de cultura (DMEM que contém 10% de soro de bezerro fetal desativador a quente (FCS), 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina, 100 µg/ml de G418, 40 µg/ml de zeocina e 100 µg/ml de higromicina). As células são semeadas numa quantidade de 20.000 células/cavidade em placas estéreis pretas de fundo transparente com 384 cavidades (revestidas de lisina poli-L, Becton Dickinson). As placas semeadas são incubadas durante a noite a 37°C em 5% CO<sub>2</sub>. A solução de KCI é preparada como solução estoque 80 mM em tampão de ensaio (HBSS que contém 0,1% BSA, 20 mM HEPES, 0,375 g/l NaHCO<sub>3</sub>, ajustado para pH 7,4 com NaOH) para o uso no ensaio sob uma concentração final de 20 mM. Antagonistas são preparados como soluções estoque de 10 mM em DMSO, então diluídos em placas de 384 cavidades, primeiro em DMSO, então em tampão de ensaio para obtenção de 3x estoques. No dia do ensaio, 25 µl de tampão de coloração (HBSS que contém 20 mM HEPES, 0,375 g/l NaHCO<sub>3</sub>, e 3 µM do indicador de cálcio fluorescente fluo-4 AM (1 mM de solução estoque em DMSO, que contém 10% Pluronic) é adicionado a cada cavidade da placa semeada. As placas de células de 384 cavidades são incubadas durante 60 min a 37°C em 5% CO<sub>2</sub> seguidas por lavagem com 2 x 50 µl por cavidade utilizando-se tampão de ensaio

deixando-se 50 µl/cavidade deste tampão para equilíbrio sob temperatura ambiente (30-60 min). Dentro da leitora Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices), adicionam-se antagonistas à placa em um volume de 25 µl/cavidade, incubadas durante 3 min e finalmente adicionam-se 25 µl/cavidade de solução KCl para despolarização celular. A fluorescência 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 em vez de antagonista. Para cada antagonista, determina-se o valor  $IC_{50}$  (a concentração (em nM) do COMPOSTO necessária para inibir 50% da resposta de fluorescência induzida por  $Ca^{2+}$ ) até 10 µM.

[00151] Mediram-se os valores  $IC_{50}$  dos compostos dos exemplos de referência 1A, 2A, e 3A e eles situam-se na faixa de 156 até 439 nM.

### **Ensaio de canal T *in vitro*:**

[00152] A atividade antagonista de canal T (valores  $IC_{50}$ ) dos Exemplo de Referências 1A, 2A, e 3A é determinada de acordo com o seguinte método experimental e os dados estão ilustrados na Tabela 1.

[00153] Células de rim embrionárias humano (HEK293) expressoras do canal  $Ca_v13.1$ ,  $Ca_v3.2$  ou  $Ca_v3.3$ , respectivamente, são desenvolvidas em meio de cultura (DMEM que contém 10% de soro de bezerro fetal desativado a quente (FCS), 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina, e 1 mg/ml de G418). As células são semeadas numa quantidade de 20.000 células/cavidade em placas estéreis pretas de fundo transparente com 384 cavidades (revestidas de lisina poli-L, Becton Dickinson). As placas semeadas são incubadas durante a noite a 37°C em 5%  $CO_2$ . A solução de  $Ca^{2+}$  é preparada como 100 mM de solução estoque em 100 mM de cloreto de tetraetilamônio (cloreto-TEA) 50 mM HEPES, 2,5 mM  $CaCl_2$ , 5 mM KCl, 1 mM  $MgCl_2$ , ajustado para pH 7,2 com TEA-

hidróxido, para o uso no ensaio sob uma concentração final de 10 mM. Antagonistas são preparados como soluções estoque de 10 mM em DMSO, então diluídos em placas de 384 cavidades, primeiro em DMSO, então em 100 mM cloreto-TEA, 50 mM HEPES, 2,5 mM  $\text{CaCl}_2$ , 5 mM de KCl, 1 mM de  $\text{MgCl}_2$ , ajustado para pH 7,2 com hidróxido-TEA, para obtenção de 9x estoques. No dia do ensaio, 25  $\mu\text{l}$  de tampão de coloração (HBSS que contém 20 mM HEPES, 0,375 g/l  $\text{NaHCO}_3$ , e 3  $\mu\text{M}$  do indicador de cálcio fluorescente fluo-4 AM (1 mM de solução estoque em DMSO, que contém 10% Pluronic) é adicionado a cada cavidade da placa semeada. As placas de células de 384 cavidades são incubadas durante 60 min a 37°C em 5%  $\text{CO}_2$  seguidas por lavagem com 2 x 50  $\mu\text{l}$  por cavidade utilizando-se HBSS que contém 0,1% BSA, 20 mM HEPES, 0,375 g/l de  $\text{NaHCO}_3$ , deixando-se 50  $\mu\text{l}$ /cavidade deste tampão para equilíbrio sob temperatura ambiente (30-60 min). Dentro da leitora Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices), adicionam-se antagonistas à placa em um volume de 25  $\mu\text{l}$ /cavidade, incubadas durante 3 min e finalmente adicionam-se 6,25  $\mu\text{l}$ /cavidade de solução de  $\text{Ca}^{2+}$ . 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  $\text{Ca}^{2+}$  com veículo em vez de antagonista. Para cada antagonista, determina-se o valor  $\text{IC}_{50}$  (a concentração (em nM) do COMPOSTO necessária para inibir 50% da resposta de fluorescência induzida por  $\text{Ca}^{2+}$ ) até 10  $\mu\text{M}$ .

**Tabela 1:**

| Composto do exemplo<br>de referência | $\text{IC}_{50}$ | Composto do<br>exemplo de | $\text{IC}_{50}$ |
|--------------------------------------|------------------|---------------------------|------------------|
| 2A                                   | 778              | 3A                        | 793              |

### **Efeito em Corações Isolados de acordo com o método Langendorff**

**(Lgdff)**

[00154] Os Exemplos de Referência 1A, 2A, e 3A foram testados quanto ao seu potencial para reduzir a pressão sanguínea e seu efeito na contratilidade do músculo do coração. Os valores de EC<sub>50</sub> nos corações de camundongo isolados foram determinados de acordo com a Literatura (Doring HJ. The isolated perfused heart according to Langendorff técnica--function--application, *Physiol. Bohemoslov.* **1990**, 39(6), 481-504; Kligfield P, Horner H, Brachfeld N., A model de graded ischemia in the isolated perfused rat heart, *J. Appl. Physiol.* **1976** Jun, 40(6), 1004-8).

[00155] O composto do exemplo de referência 1A foi medido utilizando-se o procedimento descrito anteriormente para o experimento de Langendorff com um EC<sub>50</sub> de 5 nM.

**II. Preparação de formas de sal do COMPOSTO****II.a) Procedimento geral para a formação geral com COMPOSTO:**

[00156] Dissolveu-se 1 eq. do COMPOSTO em **SOLVENT1**. A solução foi levada a 50°C. Adicionaram-se 2 Equivalentes de ácido dissolvidos em **SOLVENT2**. A mistura foi submetida a agitação sob 50°C durante 5 min e desligou-se a fonte de aquecimento. Deixou-se a mistura esfriar para a rt dentro 1 hora. Quando se observou um precipitado a mistura foi filtrada e o sólido foi isolado. No caso em que não se obteve sólido a mistura foi evaporada para secagem e adicionaram-se 6 volumes de heptano. A mistura foi aquecida para refluxo, adicionaram-se 3 volumes de EtOAc até ficar todo dissolvido. No caso em que a dissolução não foi concluída adicionaram-se mais 3 volumes de EtOAc. Se a dissolução ainda não foi concluída, adicionou-se o mínimo possível de MeOH até ser concluída a dissolução. Deixou-se a mistura esfriar lentamente para a rt. Sob a temperatura ambiente o vaso foi raspado com uma espátula e foi ainda resfriador para 0°C. A mistura foi filtrada e a solução foi evaporada para

secagem no rota vapor.

[00157] Da maneira que é utilizado neste contexto, o termo “volumes” significa 1L para 1kg de material sólido.

[00158] **SOLVENT1 = 8 volumes EtOAc** para: ácido benzenossulfônico, ácido benzóico, ácido salicílico, sacarina, ácido *para*-toluenossulfônico, ácido malônico, ácido metanossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido málico, ácido glicólico, ácido cetoglutárico, e ácido fumárico;

[00159] **SOLVENT1 = 1.8 volumes EtOAc** para: ácido bromídrico, e ácido clorídrico;

[00160] **SOLVENT1 = 8 volumes acetona** para: ácido sulfúrico, e ácido fosfórico;

[00161] **SOLVENT1 = 7 volumes acetona** para: ácido cítrico, ácido succínico, e ácido tartárico.

[00162] **SOLVENT2 = 7 volumes EtOAc** para: ácido cítrico;

[00163] **SOLVENT2 = 3 volumes EtOAc** para: ácido benzenossulfônico, ácido benzóico, ácido metanossulfônico, ácido salicílico, e sarina (parcialmente solúvel);

[00164] **SOLVENT2 = 3 volumes MeOH** para: ácido *para*-toluenossulfônico, ácido malônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido málico, ácido glicólico, ácido cetoglutárico, e ácido fumárico;

[00165] **SOLVENT2 = 15 volumes acetona** para: ácido succínico;

[00166] **SOLVENT2 = 12 volumes EtOH** para: ácido tartárico;

[00167] **SOLVENT2 = água** para: ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, e ácido fosfórico.

[00168] Os resultados obtidos utilizando-se o procedimento geral descrito anteriormente encontram-se sumariados nas Tabelas 1 e 2. No caso em que se usaram procedimentos particulares para preparar formas de sal

cristalino do COMPOSTO, esses procedimentos estão descritos no Exemplo de Referência S1 e nos Exemplos S2 até S7 adiante.

**Tabela 1: Dados de Caracterização para as formas de sal cristalino do COMPOSTO obtidas de acordo com o procedimento geral.**

| Sal                        | Ponto de fusão/ <sup>1</sup> H-NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | XRPD                                                               |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Sal de ácido di-bromídrico | <p>Ponto de fusão a cerca de 93°C.</p> <p>1 H-NMR coerente com a estrutura.</p> <p>O diagrama de difração de raio X medido com o método 2 mostra picos que são dotados de uma intensidade relativa, quando comparada com o pico mais intenso no diagrama, das percentagens seguintes (estão reportadas intensidades de pico relativas dadas entre parênteses) sob os ângulos de refração indicados 2teta (picos selecionados a partir da faixa 8-26,5° 2teta com intensidade relativa maior do que 10%): 9,1° (22%), 9,5° (62%), 12,3° (23%), 12,6° (27%), 14,1° (36%), 14,6° (18%), 15,3° (86%), 15,8° (49%), 17,0° (71%), 17,9°</p> | <p>Cristalina, Forma cristalina idêntica ao Exemplo S7 adiante</p> |

|                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                           |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                | <p>(100%), 19,1° (81%), 19,6° (67%), 20,2° (52%), 20,6° (44%), 21,1° (54%), 22,5° (35%), 23,6° (16%), 24,5° (48%), 25,0° (42%), 25,4° (28%), e 26,1° (43%). Os picos supra correspondem à Figura 7 medida para o Exemplo S7 adiante. Um deslocamento de 2teta de 0,2-0,3° pode ser explicado pelo uso do método 1 para a medição do diagrama de difração por raio X no Exemplo S7.</p>                                                                             |                           |
| Sal de ácido sesqui-naftaleno-1,5-dissulfônico | <p>1 H-NMR (D6-DMSO, 400 MHz, somente picos principais descritos) <math>\delta</math> 8,88 (d, J = 9,2 Hz, 2,7 H, 1,5 Moléculas de ácido naftaleno-1,5-dissulfônico), 7,94 (d, J = 7,0 Hz, 2,7 H, 1,5 moléculas de ácido naftaleno-1,5-dissulfônico), 7,47-7,25 (m, 8,6 H, 1,5 moléculas de ácido naftaleno-1,5-dissulfônico + 5H), 6,99 (s, 2H), 6,54 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,24-3.03 (m, 8H), 2,72 (s, 3H), 2,56 (sept, J = 7,0 Hz, 1H), 1,14-</p> | Cristalino, vide Figura 8 |

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                          |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                   | 1,06 (m, 6H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                          |
| Sal de ácido di-benzenossulfônico | <p>1 H-NMR (MeOD, 400 MHz) <math>\delta</math></p> <p>7,84-7,80 (m, 4H, 2 moléculas de ácido benzenossulfônico), 7,45-7,38 (m, 8H, 2 moléculas de ácido benzenossulfônico + 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,51 (br d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 6H), 3,32-3,20 (m, 8H), 2,87 (s, 3H), 2,60 (sept, J = 7,0 Hz, 1H), 2,46-2,27 (m, 4H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,95-1,91 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,49-1,40 (m, 1H), 1,29-1,22 (m, 1H), 1,19 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 2,9 Hz, 3H).</p> | Cristalina, vide Fig. 9  |
| Sal de ácido di-etano sulfônico   | <p>1 H-NMR (MeOD, 400 MHz) <math>\delta</math></p> <p>7,48-7,46 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,55 (dd, J = 7,0, 1,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 6H), 3,22-3,15 (m, 8H), 2,87 (s, 3H), 2,79 (q, J = 7,8 Hz, 4 H, 2 moléculas de ácido etano sulfônico), 2,62 (sept, J = 7,2 Hz, 1H), 2,50-2,29 (m, 4H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,80-1,71</p>                                                                                                                                                           | Cristalina, vide Fig. 10 |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                          |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                       | (m, 2H), 1,50-1,41 (m, 1H), 1,29 (t, J = 7,8 Hz, 6H, 2 moléculas de ácido etano sulfônico), 1,29-1,27 (m, 1H), 1,22 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 2,4 Hz, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                          |
| Sal de ácido di-naftaleno-2-sulfônico | 1 H-NMR (MeOD, 400 MHz) $\delta$ 8.34 (br s, 2H, 2 moléculas de ácido naftaleno-2-sulfônico), 7,91-7,85 (m, 8H, 2 moléculas de ácido), 7.57-7.51 (m, 4H, 2 moléculas de ácido naftaleno-2-sulfônico), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,39-7,19 (m, 3H), 6,88 (s, 2H), 6,44 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,31-3,10 (m, 8H), 2,87 (s, 3H), 2,58 (sept, J = 7,0 Hz, 1 H), 2,47-2,25 (m, 4H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,46-1,36 (m, 1H), 1,27-1,19 (m, 1H), 1,18 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 2,4 Hz, 3H). | Cristalina, vide Fig. 11 |

**Tabela 2: Dados de Caracterização para outras formas de sal do COMPOSTO adquiridas de acordo com o procedimento geral.**

| Sal                           | Técnica                                                                          |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Sal de ácido di-benzóico      | $^1\text{H-NMR}$ : Compatível com a estrutura.                                   |
| Sal ácido di- salicílico      | $^1\text{H-NMR}$ : Compatível com a estrutura.                                   |
| di-sacarinato                 | $^1\text{H-NMR}$ : Compatível com a estrutura.                                   |
| Sal de ácido di-malônico      | $^1\text{H-NMR}$ : Compatível com a estrutura.                                   |
| Sal de ácido di-málico        | $^1\text{H-NMR}$ : Compatível com a estrutura.                                   |
| Sal de ácido di-glicólico     | $^1\text{H-NMR}$ : Compatível com a estrutura.                                   |
| Sal de ácido di-cetoglutárico | $^1\text{H-NMR}$ : Compatível com a estrutura.                                   |
| Sal de ácido di-fosfórico     | Ponto de fusão a cerca de 145°C.<br>$^1\text{H-NMR}$ compatível com a estrutura. |
| Sal de ácido cítrico          | $^1\text{H-NMR}$ : Compatível com a estrutura.                                   |
| Sal de ácido di-succínico     | $^1\text{H-NMR}$ : Compatível com a estrutura.                                   |
| Sal de ácido di-tartárico     | $^1\text{H-NMR}$ : Compatível com a estrutura.                                   |

**Exemplo de referência S1: Preparação e caracterização do sal de ácido di-clorídrico do COMPOSTO**

[00169] Adicionaram-se 7,598 ml aq. HCl (0,1N) a 200,7 mg de COMPOSTO resultando em uma suspensão branca. Adicionaram-se 5 ml de 2-PrOH e solução clara obtida foi evaporada para secagem sob nitrogênio. Adicionaram-se 4 ml de TBME ao resíduo e a suspensão foi submetida a

agitação com um ciclo de temperatura ( $T_1 = 20^\circ\text{C}$ ,  $T_2 = 25^\circ\text{C}$ , tempo de retenção 1 h, respectivamente; taxa de aquecimento e refrigeração  $5^\circ\text{C/h}$ , 500 rpm). Depois de 18 repetições a suspensão foi filtrada e o sólido foi submetido a secagem *in vacuum* para proporcionar 265 mg do sal de ácido diclorídrico do COMPOSTO.

**Tabela S1: Dados de caracterização para o sal de ácido diclorídrico do COMPOSTO**

| Técnica           | Sumário dos dados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Observações |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| XRPD              | <p>Cristalina.</p> <p>O sal de di-cloridrato do COMPOSTO é caracterizado pela presença de picos no diagrama de difração de pó por raio X nos seguintes ângulos de refração <math>2\theta</math>: <math>9,19^\circ</math>, <math>9,77^\circ</math>, <math>15,36^\circ</math>, <math>16,14^\circ</math>, <math>17,08^\circ</math>, e <math>18,12^\circ</math> (especialmente caracterizado por <math>2\theta</math>: <math>9,19^\circ</math>, <math>9,77^\circ</math>, e <math>18,12^\circ</math>).</p> | vide Fig. 1 |
| Ponto de fusão    | aproximadamente $113^\circ\text{C}$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |             |
| $^1\text{H}$ -NMR | Compatível com a estrutura.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |             |
| Análise elementar | Compatível com sal de di-cloridrato                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |             |
| Higroscopicidade  | Levemente higroscópico (alteração de massa 0,5%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |             |

**Exemplo S2: Preparação e caracterização do sal de ácido di-**

**metanossulfônico do COMPOSTO**

[00170] Adicionou-se 0,0476 ml de ácido metanossulfônico a uma solução límpida de 199,7 mg do COMPOSTO dissolvido em 7 ml de EtOAc. A solução límpida foi evaporada para secagem sob nitrogênio e o resíduo obtido foi colocado em suspensão e submetido a agitação em 4 ml de uma mistura de EtOAc/heptano (1:3) com um ciclo de temperatura (T1 = 20°C, T2 = 25°C, tempo de conservação 1 h, respectivamente; taxa de aquecimento e refrigeração 5°C/h, 500 rpm). Depois de 18 repetições a suspensão foi filtrada e o sólido foi submetido a secagem *in vacuum*. O sólido obtido foi colocado em suspensão e submetido a agitação em 1 ml de TBME (ciclo de temperatura: T1 = 20°C, T2 = 25°C, tempo de conservação 1 h, respectivamente; taxa de aquecimento e refrigeração 5°C/h, 500 rpm). Depois de 18 repetições a suspensão foi filtrada e o sólido foi submetido a secagem *in vacuum* para proporcionar o sal de ácido di-metanossulfônico do COMPOSTO.

**Tabela S2: Dados de caracterização para o sal de ácido di-metanossulfônico do COMPOSTO**

| <b>Técnica</b>     | <b>Sumário de dados</b>                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Observações</b> |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| XRPD               | Cristalina                                                                                                                                                                                                                                                  | vide Fig. 2        |
| <sup>1</sup> H-NMR | <sup>1</sup> H NMR (MeOD, 400 MHz) $\delta$<br>7.48–7.46 (m, 2H), 7.35–7.32 (m, 2H), 7.27–7.23 (m, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.57 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 6H), 3.35–3.20 (m, 8H), 2.89 (s, 3H), 2.71 (s, 6H, 2 moléculas de ácido metanossulfônico), 2.63 |                    |

|                   |                                                                                                                                                                                                     |  |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                   | (sept, $J = 7.2$ Hz, 1H),<br>2.53–2.26 (m, 4H), 2.07–<br>1.94 (m, 2H), 1.79–1.71 (m,<br>2H), 1.51–1.42 (m, 1H),<br>1.32–1.23 (m, 1H), 1.21 (d,<br>$J = 2.4$ Hz, 3H), 1.20 (d,<br>$J = 1.8$ Hz, 3H). |  |
| Análise elementar | Compatível com sal de ácido<br>di-metanossulfônico.                                                                                                                                                 |  |

### **Exemplo S3: Preparação e caracterização do sal de ácido di-para-toluenossulfônico do COMPOSTO**

[00171] Dissolveram-se 199,7 mg do COMPOSTO em 7 ml de EtOAc. Adicionaram-se 139,2 mg de ácido para-toluenossulfônico dissolvido em 10 ml de EtOAc. A solução límpida foi evaporada para secagem sob nitrogênio e o resíduo foi colocado em suspensão em 4 ml de uma mistura de EtOAc/Hept (1:3), e submetida a agitação com um ciclo de temperatura (ciclo de temperatura:  $T_1 = 20^\circ\text{C}$ ,  $T_2 = 25^\circ\text{C}$ , tempo de conservação 1 h, respectivamente; taxa de aquecimento e refrigeração  $5^\circ\text{C/h}$ , 500 rpm). Depois de 18 ciclos o solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo sólido foi colocado em suspensão em 2 ml de EtOAc. Depois de breve sonicação (3 min) a suspensão foi submetida a agitação com um ciclo de temperatura (ciclo de temperatura:  $T_1 = 20^\circ\text{C}$ ,  $T_2 = 25^\circ\text{C}$ , tempo de conservação 1 h, respectivamente; taxa de aquecimento e refrigeração  $5^\circ\text{C/h}$ , 500 rpm). Depois de 18 repetições a suspensão foi filtrada e o sólido foi submetido a secagem *in vacuum* para proporcionar 173,8 mg do sal de ácido di-para-toluenossulfônico do COMPOSTO.

### **Tabela S3: Dados de caracterização para o sal de ácido di-para-toluenossulfônico do COMPOSTO.**

| Técnica            | Sumário de dados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Observações |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| XRPD               | Cristalina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | vide Fig. 3 |
| <sup>1</sup> H-NMR | <sup>1</sup> H NMR (MeOD, 400 MHz) $\delta$ 7,71-7,68 (m, 4H, 2 moléculas de TsOH), 7,45-7,42 (m, 2H, 2 moléculas of TsOH), 7,34-7,30 (m, 2H, 2 moléculas de TsOH), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 4H), 7,00 (s, 2H), 6,35 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 6H), 3,23-3,15 (m, 8H), 2,87 (s, 3H), 2,60 (sept, J = 7,0 Hz, 1H), 2,36 (s, 6H, 2 moléculas de TsOH), 2,36-2,29 (m, 4H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,75-1,69 (m, 2H), 1,49-1,41 (m, 1H), 1,32-1,23 (m, 1H), 1,20 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 2,9 Hz, 3H). |             |
| Análise elementar  | Compatível com sal de ácido di-para-toluenossulfônico.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |

#### Exemplo S4: Preparação e caracterização do sal de ácido sulfúrico do COMPOSTO

[00172] Adicionou-se 0,733 ml de ácido sulfúrico aquoso (0,5M) a uma solução de 200,2 mg do COMPOSTO em 10 ml de MEK resultando em uma solução límpida. Depois de 2 dias a suspensão obtida foi filtrada e o sólido foi submetido a secagem *in vacuum* durante 1h proporcionando o sal de mono-ácido sulfúrico do COMPOSTO que continha cerca de 6 equivalentes de água.

#### Tabela S4: Dados de caracterização para o sal de di-ácido sulfúrico do COMPOSTO

| <b>Técnica</b>       | <b>Sumário de dados</b>                                                                                                                                           | <b>Observações</b> |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| XRPD                 | Cristalina                                                                                                                                                        | vide Fig. 4        |
| Análise<br>elementar | Compatível com sal mono-ácido<br>sulfúrico (encontrados cerca de<br>1,1 equivalentes H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ). Contém<br>cerca de 6 equivalentes de água. |                    |

### **Exemplo S5: Preparação e caracterização do sal de di-ácido maléico do COMPOSTO**

[00173] Adicionou-se ácido maléico (256 g, 2,2 mol, 2,1 eq), dissolvido em MeOH (630 ml, 1,1 volumes) a uma solução submetida a refluxo do COMPOSTO (682 g, 84% p/p (ensaio NMR), 1,05 mol) em EtOAc (6,3 L, 11 volumes). A mistura resultante foi submetida a agitação sob refluxo durante 15 minutos e foi então refrigerada para 65-68°C dentro de 30 minutos e semeada com 0,04% p/p de cristais de semente de sal de di-ácido maléico do COMPOSTO (os cristais de semente foram obtidos depois de cristalização cuidadosa utilizando-se o mesmo protocolo). A mistura foi então refrigerada de 65-68°C para 40°C dentro de 3 h. A suspensão obtida foi então refrigerada para 20°C durante 1 h, filtrada sob 0,2 bar de nitrogênio e enxaguada com EtOAc (1500 ml, 2,6 volumes). O sólido branco obtido foi então submetido a secagem sob 1 atmosfera de nitrogênio durante 24 horas para proporcionar 715 g (88%) do sal de di-ácido maléico do COMPOSTO.

### **Tabela S5: Dados de caracterização para o sal de di-ácido maléico do COMPOSTO**

| <b>Técnica</b> | <b>Sumário de dados</b> | <b>Observações</b> |
|----------------|-------------------------|--------------------|
| XRPD           | Cristalina              | vide Fig. 5        |

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| DSC                | Fusão de endotermo com ponto de fusão a cerca de 147°C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| <sup>1</sup> H-NMR | <sup>1</sup> H NMR (MeOD, 400 MHz) $\delta$ 7,31-7,21 (m, 5H), 6m68 (s, 2 H), 6,38 (br d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,27 (s, 4H, 2 moléculas de ácido maléico), 3,88 (s, 6H), 3,32-3,10 (m, 8H), 2,86 (s, 3H), 2,60 (sept, J = 7,0 Hz, 1 H), 2,52-2,45 (m, 2H), 2,29-2,23 (m, 2H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,96 (dd, J = 14,2, 2,4 Hz, 1H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 1H), 1,29-1,21 (m, 1H), 1,19 (d, J= 2,5 Hz, 3H), 1,18 (d, J= 2,5 Hz, 3H). |  |
| Análise elementar  | Compatível com sal de di-ácido maléico.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| Higroscopicidade   | Não higroscópico (alteração de massa 0,1%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |

### Exemplo S6: Preparação do sal sesqui-fumarato do COMPOSTO

[00174] Dissolveram-se 199,5 mg do COMPOSTO em 5 ml EtOAc. Adicionou-se lentamente uma solução límpida de 85,4 mg de ácido fumárico em 5 ml de THF. A solução límpida obtida foi concentrada para 3 ml de

solução sob nitrogênio resultando em precipitação. A mistura foi filtrada e o sólido foi submetido a secagem *in vacuum*. O sólido obtido era o sal sesqui-ácido fumárico do COMPOSTO.

**Tabela S6: Dados de caracterização para o sal sesqui-ácido fumárico do COMPOSTO**

| <b>Técnica</b>     | <b>Sumário de dados</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Observações</b> |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| XRPD               | Cristalina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | vide Fig. 6        |
| DSC                | Fusão de endotermo com ponto de fusão a cerca de 180°C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                    |
| <sup>1</sup> H-NMR | <sup>1</sup> H NMR (MeOD, 400 MHz) $\delta$ 7,25–7,20 (m, 5H), 6,73 (s, 3 H, 1,5 molécula de ácido fumárico), 6,59 (s, 2H), 6,35 (dd, J = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,29–3,22 (m, 4H), 3,22–3,18 (m, 1H), 3,15–3,11 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,60 (sept, J = 7,0 Hz, 1H), 2,53–2,46 (m, 2H), 2,28–2,21 (m, 2H), 2,07–1,98 (m, 1H), 1,96 (dd, J = 14,0, 2,8 Hz, 1H), 1,76–1,69 (m, 2H), 1,48–1,39 (m, 1H), 1,29–1,21 (m, 1H), 1,19 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 2,8 Hz, 3H). |                    |
| Análise elementar  | Compatível com o sal sesqui-ácido fumárico.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                    |
| Higroscopicidade   | Não higroscópico (alteração de massa 0,1%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |

**Exemplo S7: Preparação do sal di-ácido bromídrico do COMPOSTO**

[00175] Adicionou-se lentamente 0,3665 ml de ácido bromídrico aquoso 2 molar a uma solução de 199,8 mg do COMPOSTO em 0,4 ml de THF e a suspensão obtida foi aquecida (pistola térmica). A solução límpida foi refrigerada para a temperatura ambiente resultando em uma precipitação. Adicionou-se 3 ml de THF, a suspensão foi submetida a agitação, filtrada e o sólido foi submetido a secagem *in vacuum* (1h, 3 mbar). O sólido obtido era o sal de di-ácido bromídrico do COMPOSTO que continha cerca de 3 equivalentes de água.

**Tabela S7: Dados de caracterização para o sal di-ácido bromídrico do COMPOSTO**

| <b>Técnica</b>    | <b>Sumário de dados</b>                                                            | <b>Observações</b> |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| XRPD              | Cristalina                                                                         | vide Fig. 7        |
| DSC               | 2 endotermos amplos com picos a cerca de 99 e 117°C                                |                    |
| Análise elementar | Compatível com sal de di-ácido bromídrico. Contém cerca de 3 equivalentes de água. |                    |
| Higroscopicidade  | Não higroscópico (alteração de massa 0,1%)                                         |                    |

## REIVINDICAÇÕES

1. Sal cristalino do composto éster de ácido isobutírico (1R\*,2R\*,4R\*)-2-(2-{[3-(4,7-dimetóxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo [2.2.2] oct-5-en-2-ila, caracterizado pelo fato que o dito sal cristalino consiste em:

- 1 equivalente do composto éster de ácido isobutírico (1R\*,2R\*,4R\*)-2-(2-{[3-(4,7-dimetóxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-ila;
- 2 equivalentes de ácido maléico; e
- 0 equivalente de água;

em que há a presença de picos no diagrama de difração de raios X do pó nos seguintes ângulos de refração  $2\theta$ : 10,15°, 20,39°, e 22,63°; em que dito diagrama de difração de raios X do pó é obtido usando radiação Cu K $\alpha$ 1; e a exatidão dos valores de  $2\theta$  está na faixa de  $2\theta \pm 0,2^\circ$ ;

ou dito sal cristalino consiste em:

- 1 equivalente de éster de ácido isobutírico (1R\*,2R\*,4R\*)-2-(2-{[3-(4,7-dimetóxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-ila;
- um componente ácido consistindo de 1,5 equivalentes de ácido fumárico; e
- de 0 a 5 equivalentes de água;

em que há a presença de picos no diagrama de difração de raios X do pó nos seguintes ângulos de refração  $2\theta$ : 5,27°, 8,05°, e 20,61°; em que dito diagrama de difração de raios X do pó é obtido usando radiação Cu K $\alpha$ 1; e a exatidão dos valores de  $2\theta$  está na faixa de  $2\theta \pm 0,2^\circ$ ;

ou o dito sal cristalino consiste de:

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

- um componente ácido consistindo de 2 equivalentes de ácido hidrobromídrico; e

- de 0 a 5 equivalentes de água;

em que há a presença de picos no diagrama de difração de raios X do pó nos seguintes ângulos de refração  $2\theta$ :  $9,3^\circ$ ,  $15,6^\circ$ , e  $17,3^\circ$ ; em que dito diagrama de difração de raios X do pó é obtido usando radiação Cu  $K\alpha 1$ ; e a exatidão dos valores de  $2\theta$  está na faixa de  $2\theta \pm 0,2^\circ$ .

2 Sal cristalino do composto de éster de ácido isobutírico (1R\*,2R\*,4R\*)-2-(2-{[3-(4,7-dimetóxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-ila, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é éster de ácido isobutírico (1R, 2R, 4R)-2-(2-{[3-(4,7-dimetóxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-etil-amino}-etil)-5-fenil -biciclo [2.2.2] oct-5-2-en-ila enantiomericamente enriquecido.

3. Sal cristalino do composto éster de ácido isobutírico (1R\*,2R\*,4R\*)-2-(2-{[3-(4,7-dimetóxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}etil)-5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-ila, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o dito sal cristalino consiste em:

- 1 equivalente do composto éster de ácido isobutírico (1R\*,2R\*,4R\*)-2-(2-{[3-(4,7-dimetóxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-ila; 2 equivalentes de ácido maléico, e

- 0 equivalente de água,

em que há a presença de picos no diagrama de difração de raios X do pó nos seguintes ângulos de refração  $2\theta$ :  $10,15^\circ$ ,  $20,39^\circ$ , e  $22,63^\circ$ ; em que dito diagrama de difração de raios X do pó é obtido usando radiação Cu  $K\alpha 1$ ; e a exatidão dos valores de  $2\theta$  está na faixa de  $2\theta \pm 0,2^\circ$ .

4. Sal cristalino do composto éster de ácido isobutírico (1R\*,2R\*,4R\*)-2-(2-{[3-(4,7-dimetóxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-ila, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pela presença de picos no diagrama de difração de raios X do pó nos seguintes ângulos de refração  $2\theta$ :  $5,07^\circ$ ,  $8,19^\circ$ ,  $10,15^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $17,61^\circ$ ,  $20,39^\circ$ ,  $22,63^\circ$ ,  $23,93^\circ$ ,  $24,27^\circ$ , e  $25,61^\circ$ , em que o dito diagrama de difração de raios-X do pó é obtido usando radiação Cu K $\alpha$ 1; e a precisão dos valores de  $2\theta$  está na faixa de  $2\theta \pm 0,2^\circ$ .

5. Sal cristalino do composto éster de ácido isobutírico (1R\*,2R\*,4R\*)-2-(2-{[3-(4,7-dimetóxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-ila, de acordo com a reivindicação 3 ou 4, caracterizado pelo fato de que mostra, essencialmente, o padrão de difração de raios-X do pó como mostrado na Fig.5.

6. Sal cristalino do composto éster de ácido isobutírico (1R\*,2R\*,4R\*)-2-(2-{[3-(4,7-dimetóxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo [2.2.2] oct-5-en-2-ila, acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 5, caracterizado pelo fato de que tem um ponto de fusão de aproximadamente  $147^\circ\text{C}$ , conforme determinado por calorimetria diferencial de varredura.

7. Sal cristalino do composto éster de ácido isobutírico (1R\*,2R\*,4R\*)-2-(2-{[3-(4,7-dimetóxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-ila, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 6, caracterizado pelo fato de ser obtido por:

1. refluxo de uma solução de composto (682 g, 84% em peso/peso, 1,05 mol) em EtOAc (6,3 L, 11 volumes);
2. adição de ácido maléico (256 g, 2,2 mol, 2,1 eq) dissolvido em MeOH (630 mL, 1,1 volume);
3. agitação da mistura resultante sob refluxo, durante 15 minutos, e resfriamento a  $65-68^\circ\text{C}$  em 30 minutos;

4. semeadura opcional com 0,04% em peso/peso de cristais de semeadura;

5. resfriamento da mistura a 40°C, durante 3 horas;

6. resfriamento da mistura a 20°C, durante 1 hora;

7. filtração do sólido em 20 kPa (0,2 bar) de nitrogênio e lavagem do sólido com EtOAc (1500 mL 2,6 volumes); e

8. secagem do sólido sob uma atmosfera de nitrogênio por 24 horas.

8. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um sal cristalino do composto éster de ácido isobutírico (1R\*,2R\*,4R\*)-2-(2-{[3-(4,7-dimetóxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-ila, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

9. Uso de um sal cristalino do composto éster de ácido isobutírico (1R\*,2R\*,4R\*)-2-(2-{[3-(4,7-dimetóxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amino}-etil)-5-fenil-biciclo [2.2.2]oct-5-en-2-ila, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento ou prevenção de angina crônica estável, hipertensão, isquemia (renal e cardíaca), arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial, hipertrofia cardíaca, ou insuficiência cardíaca congestiva.

Fig. 1

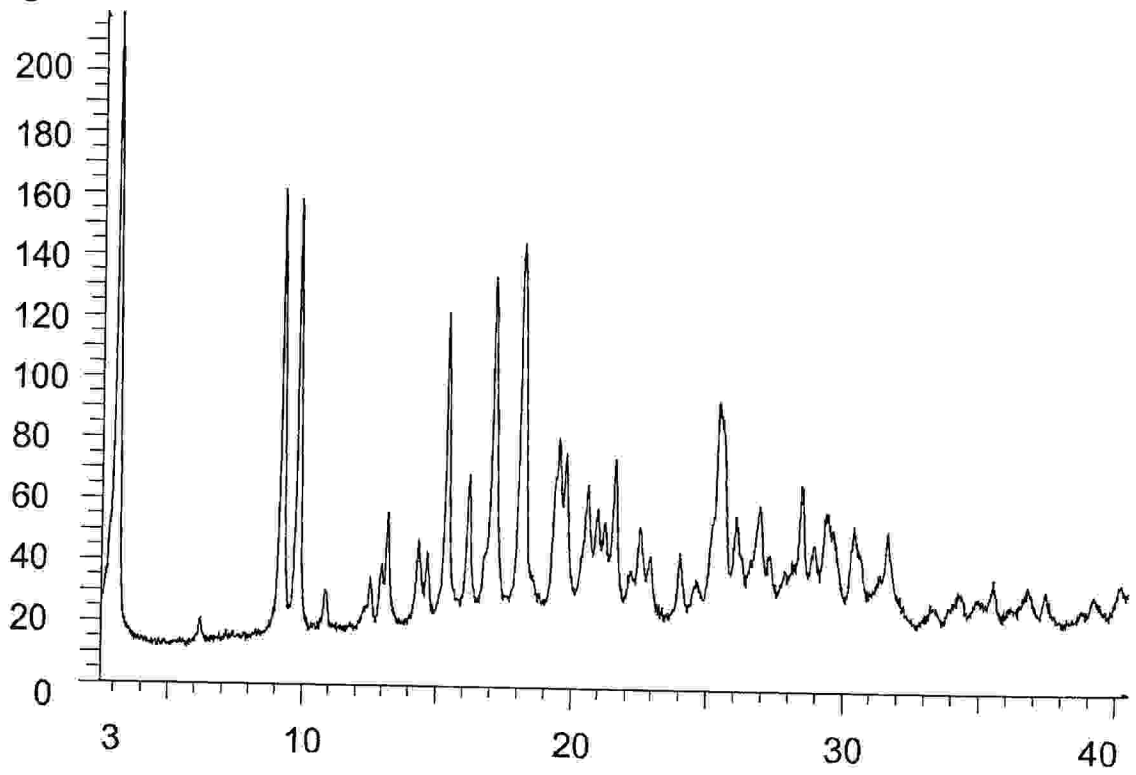


Fig. 2

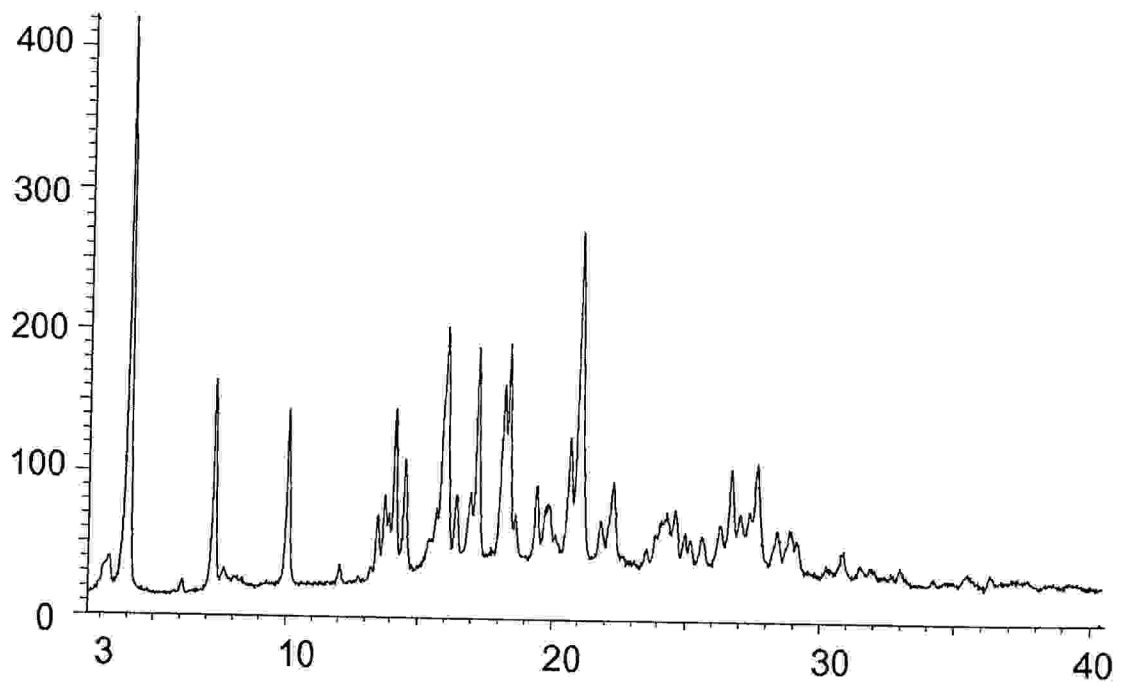


Fig. 3

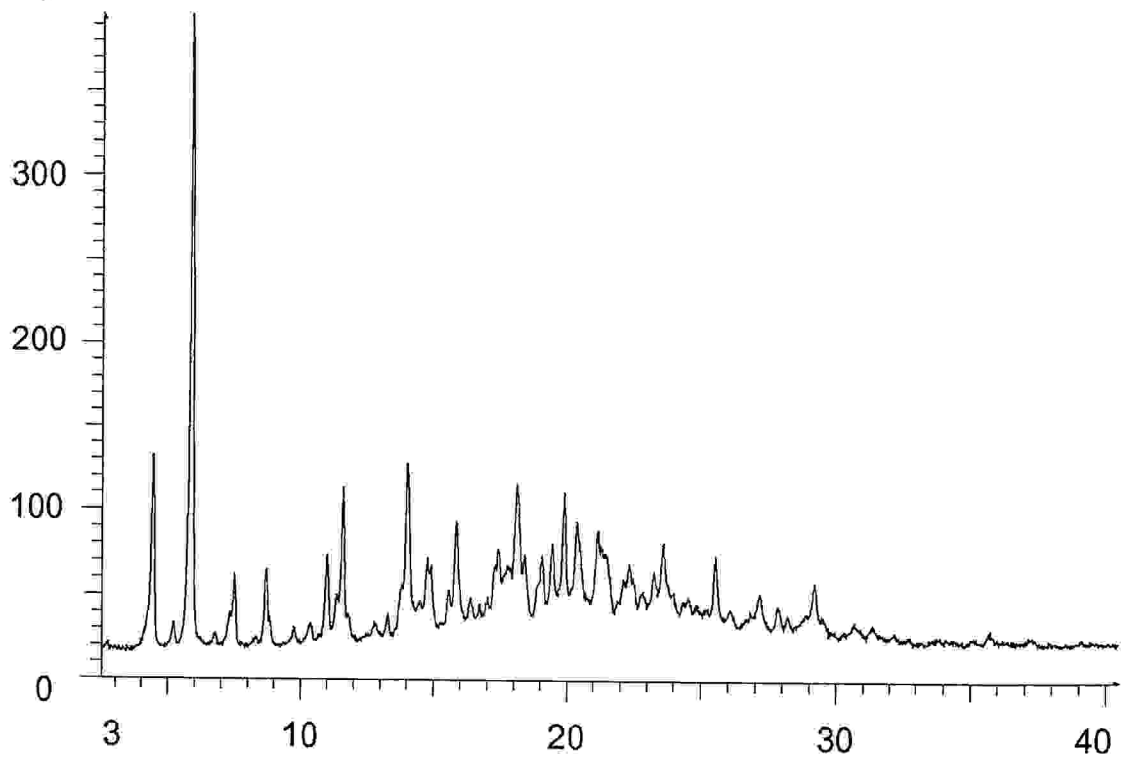


Fig. 4

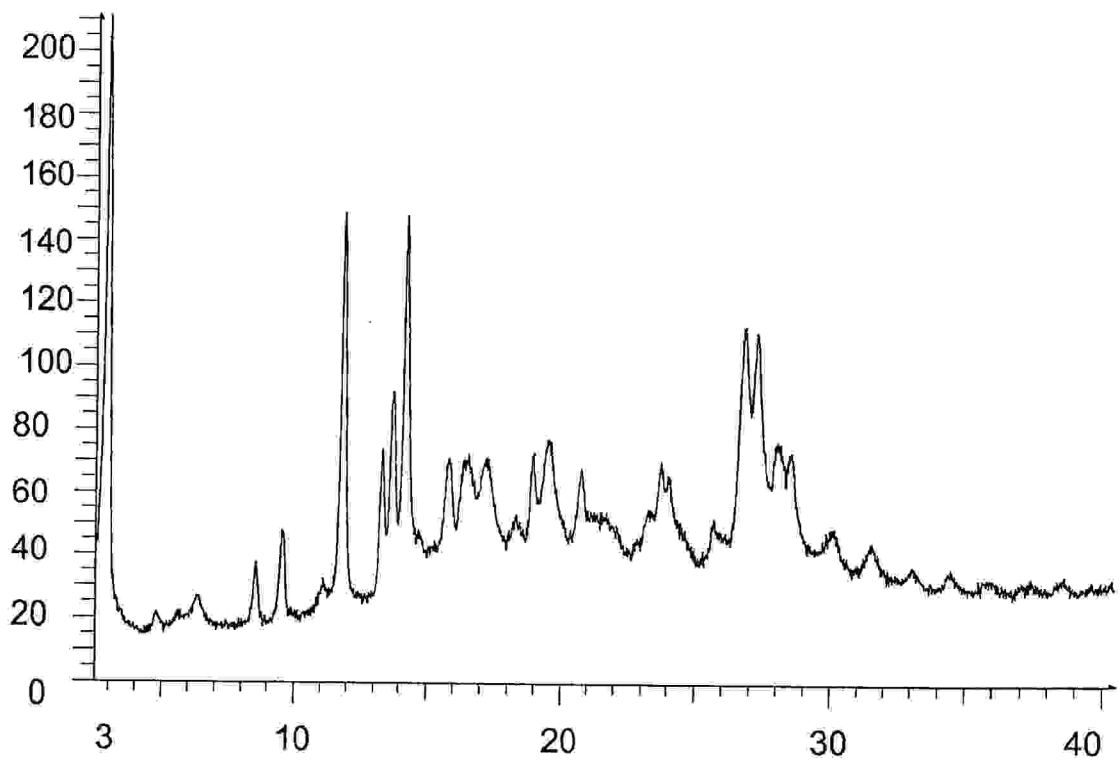


Fig. 5

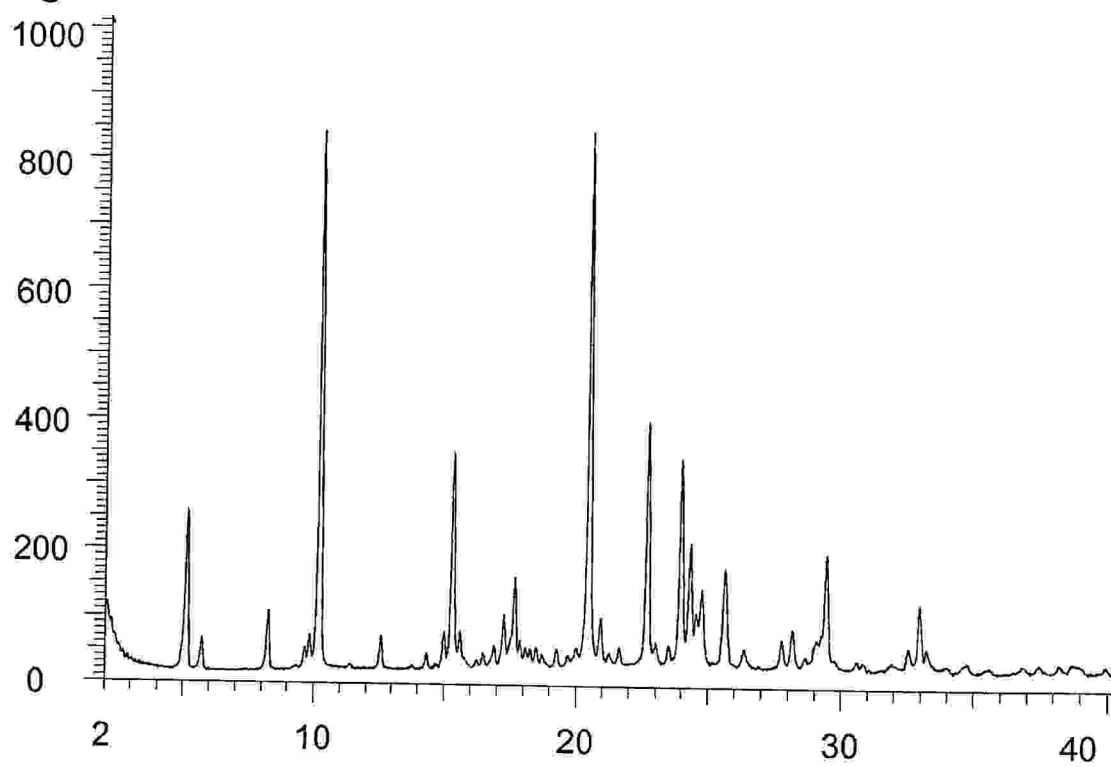


Fig. 6

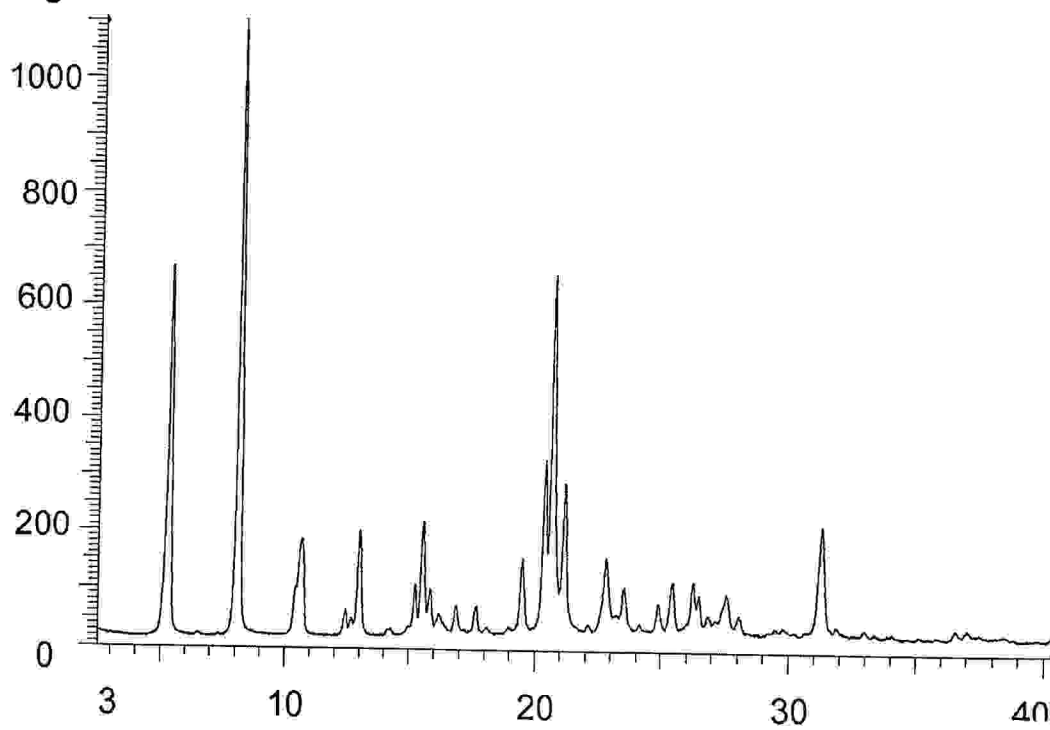


Fig. 7

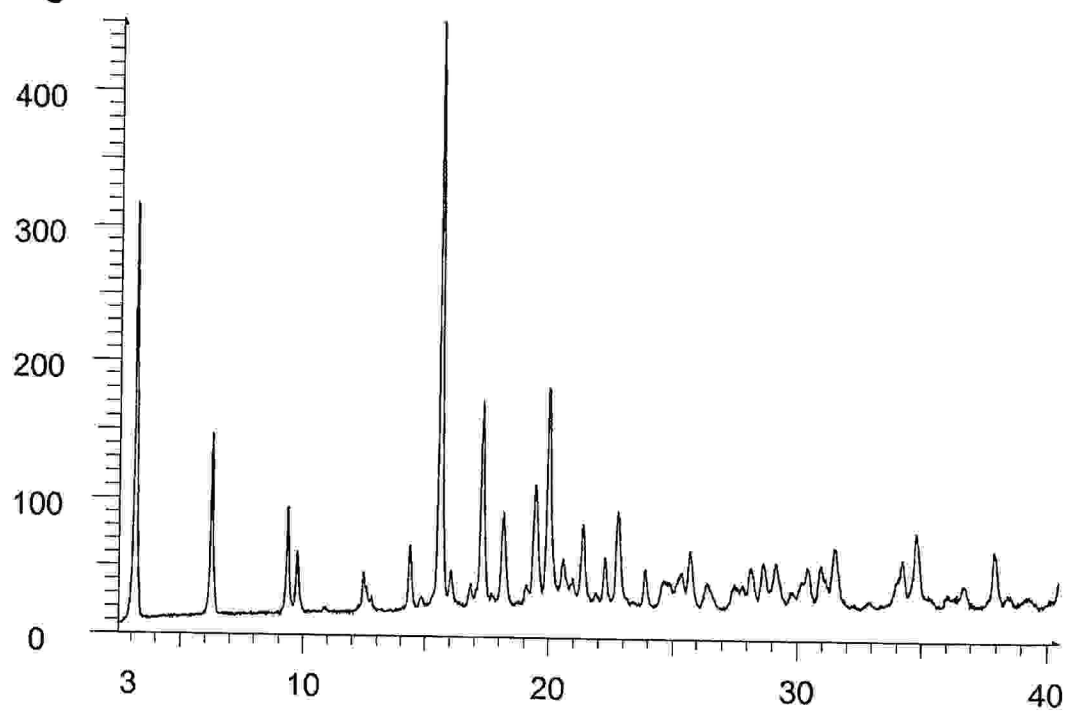


Fig. 8

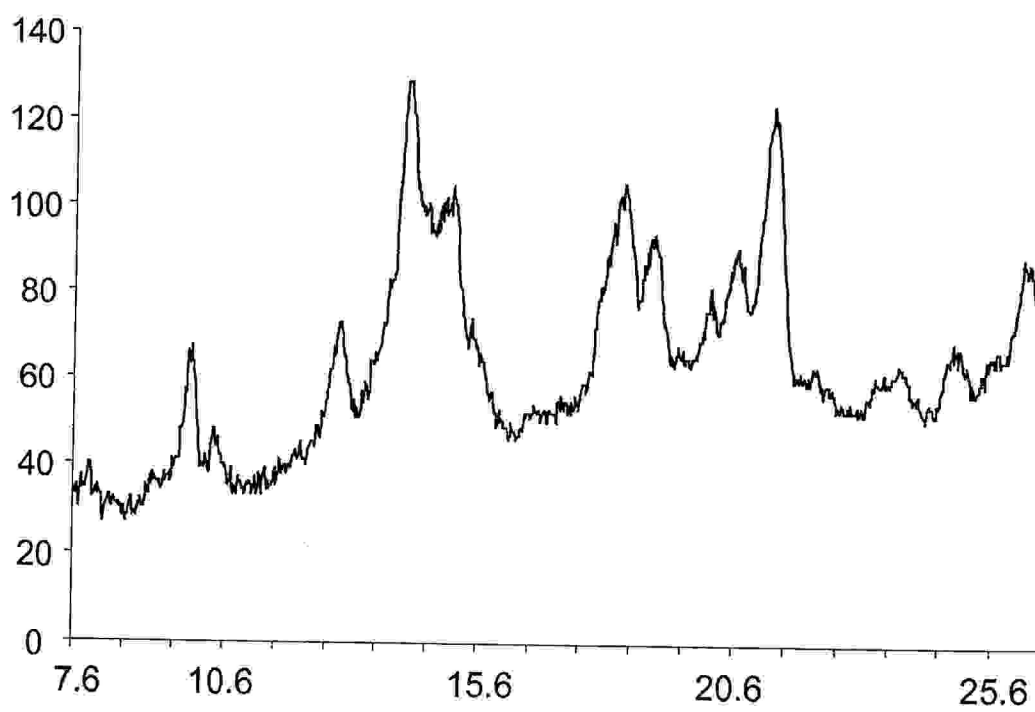


Fig. 9

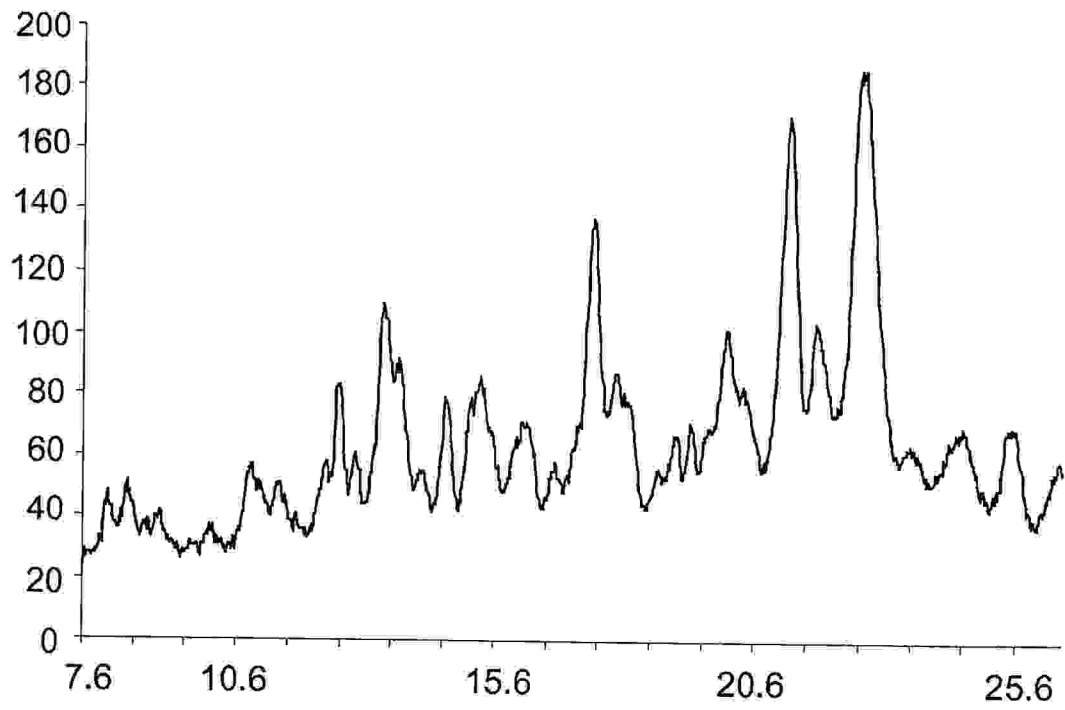


Fig. 10

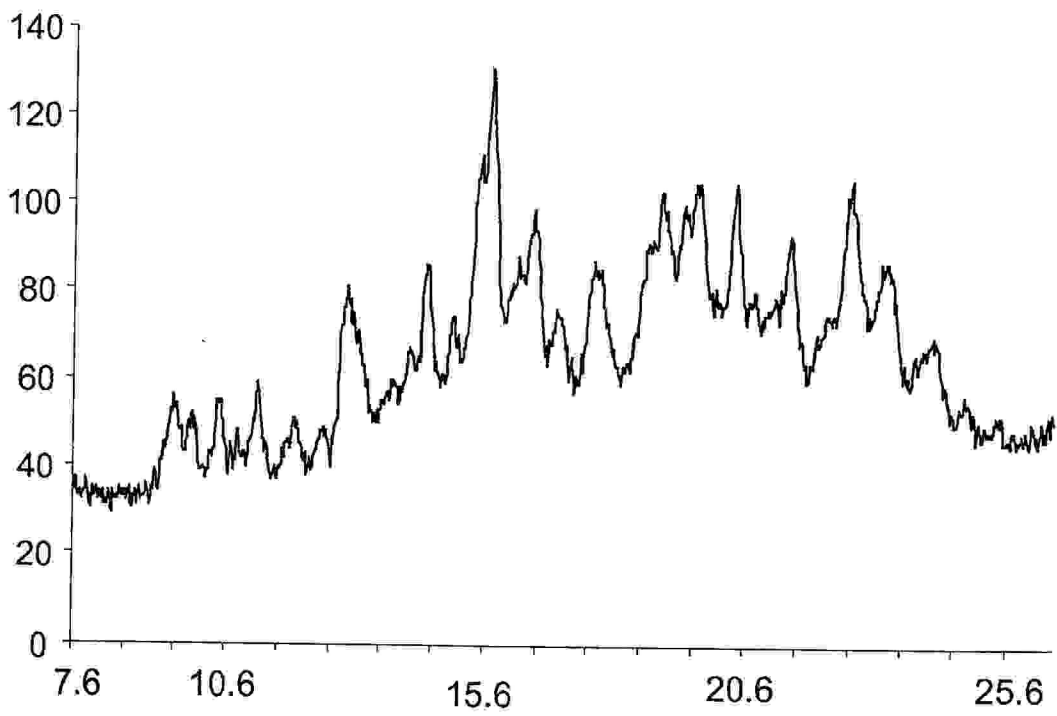


Fig. 11

