

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 178**

51 Int. Cl.:

C07D 235/14 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2009 PCT/IB2009/054637**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.04.2010 WO2010046857**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2009 E 09752894 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2344461**

54 Título: **Sales del éster (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-ílico del ácido isobutírico**

30 Prioridad:

22.10.2008 WO PCT/IB2008/054351

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.06.2017

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
Gewerbstrasse 16
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**ABELE, STEFAN;
COMBES, STÉPHANIE;
FUNEL, JACQUES-ALEXIS;
HILPERT, KURT;
HUBLER, FRANCIS;
REICHENBAECHER, KATHARINA;
RENNEBERG, DORTE y
VON RAUMER, MARKUS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 618 178 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sales del éster (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-ílico del ácido isobutírico

5 La invención se refiere a formas novedosas de sal cristalina del éster (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-ílico del ácido isobutírico (en lo sucesivo en el presente documento también denominado "COMPUESTO") o enantiómeros del mismo, a procedimientos para la preparación del mismo, a composiciones farmacéuticas que contengan dichas formas de sal cristalina y a su uso como bloqueantes de canales de calcio en el tratamiento o en la prevención de la angina estable crónica, la hipertensión, la isquemia (renal o cardíaca), las arritmias cardíacas incluyendo la fibrilación auricular, la hipertrofia cardíaca o la insuficiencia cardíaca congestiva. Dichas formas de sal cristalina de la presente invención también pueden usarse, solas o en composiciones farmacéuticas, para el tratamiento de enfermedades renales, la diabetes y sus complicaciones, el hiperaldosteronismo, la epilepsia, el dolor neuropático o el cáncer en seres humanos y en otros mamíferos.

Antecedentes de la invención

15 Muchos trastornos cardiovasculares se han asociado a una 'sobrecarga de calcio' que es resultado de un flujo de entrada de calcio anormalmente alto a través de la membrana plasmática de las células musculares lisas cardíacas y vasculares. Existen 3 vías principales a través de las cuales el calcio extracelular puede entrar a estas células: 1) canales de calcio activados por receptor, 2) canales de calcio abiertos por ligando y 3) canales de calcio operados por voltaje (COV).

20 Los COV se han clasificado en 6 categorías principales: L (de larga duración), T (Temporales), N (Neuronales), P (células de Purkinje), Q (después de P) y R (Restante o Resistente).

25 Los canales de calcio de tipo L son responsables del movimiento hacia el interior del calcio que inicia la contracción en las células musculares cardíacas y lisas, lo que indica una supuesta aplicación para los bloqueantes de estos canales en el campo cardiovascular. A este respecto, se han utilizado bloqueantes de canales de calcio de tipo L en clínica desde los inicios de los años 60 y hoy en día se recomiendan como una primera línea de tratamiento para la hipertensión sistólica-diastólica y la angina de pecho.

30 Los canales de calcio de tipo T se encuentran en diversos tejidos tales como la vasculatura coronaria y periférica, el nódulo sinoauricular y las fibras de Purkinje, el cerebro, las glándulas suprarrenales y en el riñón. Esta amplia distribución indica que un bloqueante de canal de tipo T ejercería una supuesta protección cardiovascular, tendría un efecto sobre los trastornos del sueño, los trastornos anímicos, la depresión, la migraña, la hiperaldosteronemia, el trabajo de parto prematuro, la incontinencia urinaria, el envejecimiento del cerebro o los trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer.

El mibefradilo (Posicor®), el primer bloqueante de canales de calcio de tipo L y de tipo T demostró un efecto superior a los bloqueantes de canales de calcio, que se dirigen predominantemente al canal L.

35 El mibefradilo se usó para el tratamiento de la hipertensión y la angina sin mostrar los efectos secundarios negativos observados con frecuencia en otros bloqueantes de canales de calcio L como la inotropia, la taquicardia refleja, la liberación de hormonas vasoconstrictoras o el edema periférico. Adicionalmente, el mibefradilo mostró un efecto potencialmente cardioprotector (Villame, *Cardiovascular Drugs and Therapy* 15, 41-28, 2001; Ramirez, *J Mol Cell Cardiol* 1998, 30, 475-83), un efecto protector renal (Honda, *Hipertensión* 19, 2031-37, 2001) y mostró un efecto positivo en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (Clozel, *Proceedings Association American Physicians* 1999, 111, 429-37).

El documento US2003/130330A1 desvela bloqueantes de canales de calcio a base de mibefradilo. El documento US6.268.377B1 desvela el uso combinado de inhibidores de la 5a-reductasa junto con bloqueantes de canales de calcio para ciertas afecciones relacionadas con andrógenos.

45 A pesar de la enorme demanda de un compuesto con este perfil, el mibefradilo se retiró del mercado en 1998 (un año después de su lanzamiento) debido a interacciones farmacológicas inaceptables con el CYP 3A4. Además, también se notificaron anomalías en los ECG (es decir, prolongaciones del intervalo QT) e interacción con el flujo de salida de digoxina mediado por MDR-1 (du Souich, *Clin Pharmacol Ther* 67, 249-57, 2000; Wandel, *Drug Metab Dispos* 2000, 28, 895-8).

50 Ahora se ha descubierto que en ciertas condiciones se pueden encontrar formas cristalinas del COMPUESTO (éster (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-ílico del ácido isobutírico). Las formas cristalinas del COMPUESTO son novedosas y tienen propiedades ventajosas, especialmente en comparación con la base libre (documento WO2008/132679) o con la sal de di-clorhidrato del COMPUESTO. Dichas ventajas pueden incluir mejores propiedades de flujo, mejor solubilidad, menor higroscopicidad, mejor reproducibilidad durante la fabricación (por ejemplo, mejores parámetros de filtración, mejor reproducibilidad de formación, mejor sedimentación), morfología definida y/o mayor estabilidad a largo plazo.

Descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el diagrama de difracción de rayos X de polvo de la sal de ácido di-clorhídrico del COMPUESTO en una forma cristalina como se obtiene a partir del Ejemplo de Referencia S1. El diagrama de difracción de rayos X medido con el procedimiento 1 muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico de mayor intensidad en el diagrama, de los siguientes porcentajes (las intensidades relativas de los picos se proporcionan entre paréntesis) en los ángulos de refracción 2-teta (2θ) indicados (se presentan los picos seleccionados del intervalo 2-40 °, 2-teta con una intensidad relativa mayor del 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 %) y 28,45 ° (37 %).

La Figura 2 muestra el diagrama de difracción de rayos X de polvo de la sal de ácido di-metilsulfónico del COMPUESTO en una forma cristalina como se obtiene a partir del Ejemplo S2. El diagrama de difracción de rayos X medido con el procedimiento 1 muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico de mayor intensidad en el diagrama, de los siguientes porcentajes (las intensidades relativas de los picos se proporcionan entre paréntesis) en los ángulos de refracción 2-teta indicados (se presentan los picos seleccionados del intervalo 2-40 ° 2-teta con una intensidad relativa mayor del 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 ° (35 %), 21,02 ° (74 %), 21,79 ° (18 %), 22,24 ° (25 %), 26,66 ° (30 %) y 27,63 ° (29 %).

La Figura 3 muestra el diagrama de difracción de rayos X de polvo de la sal de ácido di-toluenosulfónico del COMPUESTO en una forma cristalina como se obtiene a partir del Ejemplo S3. El diagrama de difracción de rayos X medido con el procedimiento 1 muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico de mayor intensidad en el diagrama, de los siguientes porcentajes (las intensidades relativas de los picos se proporcionan entre paréntesis) en los ángulos de refracción 2-teta indicados (se presentan los picos seleccionados del intervalo 2-40 ° 2-teta con una intensidad relativa mayor del 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 %) y 25,51 ° (20 %).

La Figura 4 muestra el diagrama de difracción de rayos X de polvo de la sal de ácido sulfúrico del COMPUESTO en una forma cristalina como se obtiene a partir del Ejemplo S4. El diagrama de difracción de rayos X medido con el procedimiento 1 muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico de mayor intensidad en el diagrama, de los siguientes porcentajes (las intensidades relativas de los picos se proporcionan entre paréntesis) en los ángulos de refracción 2-teta indicados (se presentan los picos seleccionados del intervalo 2-30 ° 2-teta con una intensidad relativa mayor del 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 %) y 27,24 ° (63 %).

La Figura 5 muestra el diagrama de difracción de rayos X de polvo del ácido di-maleico del COMPUESTO en una forma cristalina como se obtiene a partir del Ejemplo S5. El diagrama de difracción de rayos X medido con el procedimiento 1 muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico de mayor intensidad en el diagrama, de los siguientes porcentajes (las intensidades relativas de los picos se proporcionan entre paréntesis) en los ángulos de refracción 2-teta indicados (se presentan los picos seleccionados del intervalo 2-40 ° 2-teta con una intensidad relativa mayor del 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 %) y 32,93 ° (16 %).

La Figura 6 muestra el diagrama de difracción de rayos X de polvo de la sal de ácido sesqui-fumárico del COMPUESTO en una forma cristalina como se obtiene a partir del Ejemplo S6. El diagrama de difracción de rayos X medido con el procedimiento 1 muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico de mayor intensidad en el diagrama, de los siguientes porcentajes (las intensidades relativas de los picos se proporcionan entre paréntesis) en los ángulos de refracción 2-teta indicados (se presentan los picos seleccionados del intervalo 2-40 ° 2-teta con una intensidad relativa mayor del 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 %) y 31,27 ° (21 %).

La Figura 7 muestra el diagrama de difracción de rayos X de polvo de la sal de ácido di-bromhídrico del COMPUESTO en una forma cristalina como se obtiene a partir del Ejemplo S7. El diagrama de difracción de rayos X medido con el procedimiento 1 muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico de mayor intensidad en el diagrama, de los siguientes porcentajes (las intensidades relativas de los picos se proporcionan entre paréntesis) en los ángulos de refracción 2-teta indicados (se presentan los picos seleccionados del intervalo 2-40 ° 2-teta con una intensidad relativa mayor del 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 %) y 34,8 ° (43 %).

La Figura 8 muestra el diagrama de difracción de rayos X de polvo de la sal de ácido sesqui-naftaleno-1,5-disulfónico del COMPUESTO en una forma cristalina como se obtiene a partir del procedimiento general de formación de sales. El diagrama de difracción de rayos X medido con el procedimiento 2 muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico de mayor intensidad en el diagrama, de los siguientes porcentajes (las intensidades relativas de los picos se proporcionan entre paréntesis) en los ángulos de refracción 2-teta indicados (se presentan los picos seleccionados del intervalo 8-26,5° 2-teta con una intensidad relativa mayor del 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 %) y 26,2° (22 %).

La Figura 9 muestra el diagrama de difracción de rayos X de polvo de la sal de ácido di-bencenosulfónico del COMPUESTO en una forma cristalina como se obtiene a partir del procedimiento general de formación de sales. El diagrama de difracción de rayos X medido con el procedimiento 2 muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico de mayor intensidad en el diagrama, de los siguientes porcentajes (las intensidades relativas de los picos se proporcionan entre paréntesis) en los ángulos de refracción 2-teta indicados (se presentan los picos seleccionados del intervalo 8-26,5° 2-teta con una intensidad relativa mayor del 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 %), 15,3° (37 %), 16,1° (27 %), 17,5° (71 %), 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 %) y 25,5° (21 %).

La Figura 10 muestra el diagrama de difracción de rayos X de polvo de la sal de ácido di-etanosulfónico del COMPUESTO en una forma cristalina como se obtiene a partir del procedimiento general de formación de sales. El diagrama de difracción de rayos X medido con el procedimiento 2 muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico de mayor intensidad en el diagrama, de los siguientes porcentajes (las intensidades relativas de los picos se proporcionan entre paréntesis) en los ángulos de refracción 2-teta indicados (se presentan los picos seleccionados del intervalo 8-26,5° 2-teta con una intensidad relativa mayor del 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 %) y 23,3° (47 %).

La Figura 11 muestra el diagrama de difracción de rayos X de polvo de la sal de ácido di-naftaleno-2-sulfónico del COMPUESTO en una forma cristalina como se obtiene a partir del procedimiento general de formación de sales. El diagrama de difracción de rayos X medido con el procedimiento 2 muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico de mayor intensidad en el diagrama, de los siguientes porcentajes (las intensidades relativas de los picos se proporcionan entre paréntesis) en los ángulos de refracción 2-teta indicados (se presentan los picos seleccionados del intervalo 8-26,5° 2-teta con una intensidad relativa mayor del 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 %) y 23,9° (23 %).

En los diagramas de difracción de rayos X de la Figura 1 a la Figura 11 el ángulo de refracción 2-teta (2θ) se representa en el eje horizontal y los recuentos en el eje vertical.

Descripción detallada de la invención

1) La invención se refiere a una sal cristalina, especialmente una sal cristalina esencialmente pura, del COMPUESTO (éster (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-ílico del ácido isobutírico); en la que dicha sal cristalina consiste en:

- 1 equivalente del COMPUESTO;
- un componente ácido que consiste en de 1 a 2 equivalentes de un ácido seleccionado entre el grupo que consiste en ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido metanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico y ácido etanosulfónico; y
- de 0 a 5 equivalentes de agua.

2) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 1), en la que el COMPUESTO es el éster (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-ílico del ácido isobutírico enantioméricamente enriquecido.

3) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 1), en la que el COMPUESTO es el éster (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-ílico del ácido isobutírico enantioméricamente enriquecido.

4) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 1), en la que el COMPUESTO es el éster (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-ílico del ácido isobutírico en una forma enantioméricamente enriquecida que tiene una rotación óptica negativa.

- 5) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en la que dicha sal cristalina contiene de 0 a 3 (especialmente de 0,5 a 3, en particular de 1 a 2) equivalentes de agua.
- 5 6) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en la que dicha sal cristalina contiene 0 equivalentes de agua.
- 7) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 6), en la que el componente ácido de dicha sal cristalina consiste en 1 o 2 (especialmente 2) equivalentes de ácido bromhídrico, 1 o 2 equivalentes de ácido sulfúrico, 1 o 2 (especialmente 2) equivalentes de ácido maleico, 1 a 2 (especialmente 1,5) equivalentes de ácido fumárico, 1 o 2 (especialmente 2) equivalentes de ácido metanosulfónico, 1 o 2 (especialmente 2) equivalentes de ácido bencenosulfónico, 1 a 2 (especialmente 1,5) equivalentes de ácido naftaleno-1,5-disulfónico, 1 o 2 (especialmente 2) equivalentes de ácido naftaleno-2-sulfónico o 1 o 2 (especialmente 2) equivalentes de ácido etanosulfónico.
- 10 En una sub-realización, el componente ácido de dicha sal cristalina consiste preferentemente en 2 equivalentes de ácido bromhídrico, 1 o 2 equivalentes de ácido sulfúrico, 2 equivalentes de ácido maleico, 1 a 2 (especialmente 1,5) equivalentes de ácido fumárico, 2 equivalentes de ácido metanosulfónico, 2 equivalentes de ácido para-toluenosulfónico o 2 equivalentes de ácido bencenosulfónico. En otra sub-realización, el componente ácido de dicha sal cristalina consiste preferentemente en 1 o 2 (especialmente 2) equivalentes de ácido maleico o 1 a 2 (especialmente 1,5) equivalentes de ácido fumárico.
- 15 8) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en la que el componente ácido de dicha sal cristalina consiste en 2 equivalentes de ácido bromhídrico. Una sub-realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5) o 7), en la que el componente ácido de dicha sal cristalina consiste en 2 equivalentes de ácido bromhídrico; y en la que dicha sal cristalina contiene aproximadamente 3 equivalentes de agua.
- 20 9) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en la que el componente ácido de dicha sal cristalina consiste en 1 o 2 equivalentes de ácido sulfúrico.
- 25 10) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en la que el componente ácido de dicha sal cristalina consiste en 2 equivalentes de ácido maleico.
- 30 11) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en la que el componente ácido de dicha sal cristalina consiste en 1 a 2 (especialmente 1,5) equivalentes de ácido fumárico.
- 35 12) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en la que el componente ácido de dicha sal cristalina consiste en 2 equivalentes de ácido metanosulfónico.
- 13) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en la que el componente ácido de dicha sal cristalina consiste en 2 equivalentes de ácido para-toluenosulfónico.
- 40 14) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en la que el componente ácido de dicha sal cristalina consiste en 2 equivalentes de ácido bencenosulfónico.
- 45 15) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en la que el componente ácido de dicha sal cristalina consiste en 1 a 2 (especialmente 1,5) equivalentes de ácido naftaleno-1,5-disulfónico.
- 16) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en la que el componente ácido de dicha sal cristalina consiste en 2 equivalentes de ácido naftaleno-2-sulfónico.
- 50 17) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en la que el componente ácido de dicha sal cristalina consiste en 2 equivalentes de ácido etanosulfónico.
- 18) Otra realización se refiere a una sal cristalina, especialmente una sal cristalina esencialmente pura, del COMPUESTO de acuerdo con la realización 1) o 10), en la que dicha sal cristalina consiste en:
- 1 equivalente del COMPUESTO o del COMPUESTO enantioméricamente enriquecido como se define en una

- cualquiera de las realizaciones 2) a 4);
- 2 equivalentes de ácido maleico; y
- 0 equivalentes de agua.

- 5 19) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 10) o 18), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 10,15 °, 20,39 ° y 22,63 °.
- 20) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 10) o 18), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 5,07 °, 8,19 °, 10,15 °, 15,26 °, 17,61 °, 20,39 °, 22,63 °, 23,93 °, 24,27 ° y 25,61 °.
- 10 21) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 10) o 18), que muestra esencialmente el patrón de difracción de rayos X de polvo como se representa en la Figura 5.
- 22) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 10) o 18) a 21), que tiene un punto de fusión de aproximadamente 147 °C como se determina mediante calorimetría diferencial de barrido usando el procedimiento que se describe en el presente documento.
- 15 23) En otra realización, la presente invención se refiere a una sal cristalina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 10) o 18) a 22), obtenible mediante:
1. someter a reflujo una solución del COMPUESTO (682 g, 84 % p/p, 1,05 mol) en EtOAc (6,3 l, 11 volúmenes);
 2. añadir ácido maleico (256 g, 2,2 mol, 2,1 eq) disuelto en MeOH (630 ml, 1,1 volúmenes);
 - 20 3. agitar la mezcla resultante a reflujo durante 15 minutos y enfriar a 65-68 °C en el plazo de 30 minutos;
 4. opcionalmente, sembrar con un 0,04 % p/p de cristales de siembra;
 5. enfriar la mezcla a 40 °C en el plazo de 3 horas;
 6. enfriar la mezcla a 20 °C en el plazo de 1 hora;
 7. filtrar el sólido en 0,2 bar (20 kPa) de nitrógeno y aclarar el sólido con EtOAc (1500 ml 2,6 volúmenes); y
 - 25 8. secar el sólido en 1 atmósfera de nitrógeno durante 24 horas.
- 24) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 8), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,3 °, 15,6 ° y 17,3 °.
- 30 25) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 8) o 24), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 6,2, 9,3 °, 15,6 °, 17,3 °, 18,1 °, 19,4 °, 20,0 ° y 22,8 °.
- 26) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 8), 24) o 25), que muestra esencialmente el patrón de difracción de rayos X de polvo como se representa en la Figura 7.
- 35 27) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 11), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 5,27 °, 8,05 ° y 20,61 °.
- 28) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 11) o 27), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 5,27 °, 8,05 °, 12,93 °, 19,45 °, 20,61 °, 21,11 ° y 31,27 °.
- 40 29) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 11), 27) o 28), que presenta esencialmente el patrón de difracción de rayos X de polvo como se representa en la Figura 6.
- 30) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 11) o 27) a 29), que tiene un punto de fusión de aproximadamente 180 °C como se determina mediante calorimetría diferencial de barrido usando el procedimiento como se describe en el presente documento.
- 45 31) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 12), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 7,21 ° y 10,00 °.
- 50 32) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 12) o 31), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 3,97 °, 7,21 °, 10,00 °, 15,99 °, 17,16 ° y 21,02 °.
- 33) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 12), 31) o 32), que presenta esencialmente el patrón de difracción de rayos X de polvo como se representa en la Figura 2.

- 34) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 13), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 5,79 ° y 19,84 °.
- 5 35) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 13) o 34), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 4,35 °, 5,79 °, 10,93 °, 13,98 °, 15,81 ° y 19,84 °.
- 36) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 13), 34) o 35), que presenta esencialmente el patrón de difracción de rayos X de polvo como se representa en la Figura 3.
- 10 37) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 14), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 13,4 °, 17,5 ° y 21,3 °.
- 38) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 14) o 37), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 12,6 °, 13,4 °, 14,7 °, 17,5 °, 21,3 ° y 22,7 °.
- 15 39) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 14), 37) o 38), que muestra esencialmente el patrón de difracción de rayos X de polvo como se representa en la Figura 9.
- 40) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 15), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,9 °, 14,2 ° y 21,3 °.
- 20 41) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 15) o 40), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,9 °, 12,9 °, 14,2 °, 20,1 °, 20,6 ° y 21,3 °.
- 42) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 15), 40) o 41), que muestra esencialmente el patrón de difracción de rayos X de polvo como se representa en la Figura 8.
- 25 43) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 16), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,8 °, 11,2 ° y 15,6 °.
- 44) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 16) o 43), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,8 °, 11,2 °, 15,6 °, 22,4 ° y 23,9 °.
- 30 45) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 16), 43) o 44), que muestra esencialmente el patrón de difracción de rayos X de polvo como se representa en la Figura 11.
- 46) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 17), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 11,2 °, 15,7 ° y 20,4 °.
- 35 47) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 17) o 46), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 11,2 °, 14,5 °, 15,7 °, 17,7 °, 20,4 ° y 22,6 °.
- 48) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 17), 46) o 47), que presenta esencialmente el patrón de difracción de rayos X de polvo como se representa en la Figura 10.
- 40 49) La invención se relaciona además con una sal cristalina, especialmente una sal cristalina esencialmente pura del COMPUESTO (éster (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-ílico del ácido isobutírico); en la que dicha sal cristalina consiste en:
- 45
- 1 equivalente del COMPUESTO;
 - un componente ácido que consiste en aproximadamente 1 equivalente de ácido sulfúrico; y
 - aproximadamente 6 equivalentes de agua.
- 50) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 49), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 11,78 °, 13,69 ° y 14,19 °.
- 50 51) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 49) o 50), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes

ángulos de refracción 2θ : 2,85 °, 8,50 °, 9,50 °, 11,78 °, 13,26 °, 13,69 ° y 14,19 °.

52) Otra realización se refiere a una sal cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 49), 50) o 51), que presenta esencialmente el patrón de difracción de rayos X de polvo como se representa en la Figura 4.

5 Para evitar cualquier duda, cada vez que una de las realizaciones anteriores, en especial una de las realizaciones 19), 20), 24), 25), 27), 28), 31), 32), 34), 35), 37), 38), 40), 41), 43), 44), 46), 47), 50) y 51), se refiera a "picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ ", dicho diagrama de difracción de rayos X de polvo se obtiene usando radiación Cu K α 1 ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$); y se debe entender que la precisión de los valores 2θ tal como se proporcionan en el presente documento se encuentra en el intervalo de $\pm 0,1-0,2^\circ$. En particular, cuando se especifique un ángulo de refracción 2-teta (2θ) para un pico en las realizaciones y las reivindicaciones de la invención, el valor 2θ proporcionado debe entenderse como un intervalo desde dicho valor menos $0,2^\circ$ hasta dicho valor más $0,2^\circ$ ($2\theta \pm 0,2^\circ$); y preferentemente desde dicho valor menos $0,1^\circ$ hasta dicho valor más $0,1^\circ$ ($2\theta \pm 0,1^\circ$).

15 Para evitar cualquier duda, la configuración relativa de los estereoisómeros se representa como se indica a continuación: éster (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-ílico del ácido isobutírico denomina el éster (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-ílico del ácido isobutírico o el éster (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-ílico del ácido isobutírico o mezclas de estos dos enantiómeros, tales como por ejemplo el racemato.

20 En el ámbito de la presente invención se incluyen las formas cristalinas de la sal del COMPUESTO, es decir, el éster (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-ílico del ácido isobutírico, descrito en el presente documento; en las que el COMPUESTO puede estar en forma racémica; en una forma enantioméricamente enriquecida del enantiómero de configuración absoluta (1R,2R,4R); en una forma enantioméricamente enriquecida del enantiómero de configuración absoluta (1S,2S,4S); o en forma de una mezcla de estos dos enantiómeros. Se prefiere la forma enantioméricamente enriquecida que tiene una rotación óptica negativa como se determina usando el procedimiento que se describe en el presente documento.

25 Cuando se usa la forma plural para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, esto pretende significar también la forma singular de un compuesto, sal o similar.

30 En el contexto de la presente invención, se entiende que la expresión "enantioméricamente enriquecido" significa especialmente que al menos el 90, preferentemente al menos el 95 y mucho más preferentemente al menos el 99 por ciento en peso del COMPUESTO está presente en forma de un enantiómero del COMPUESTO.

En el contexto de la presente invención, se entiende que la expresión "esencialmente puro" significa especialmente que al menos el 90, preferentemente al menos el 95 y mucho más preferentemente al menos el 99 por ciento en peso de los cristales de un COMPUESTO están presentes en una forma cristalina de acuerdo con la presente invención, especialmente en una única forma cristalina de la presente invención.

35 Cuando se define la presencia de un pico en, por ejemplo, un diagrama de difracción de rayos X de polvo, un enfoque común es hacerlo en términos de la relación S/R (S = señal, R = ruido). De acuerdo con esta definición, cuando se establece que un pico tiene que estar presente en un diagrama de difracción de rayos X de polvo, se entiende que el pico en el diagrama de difracción de rayos X de polvo se define como que tiene una relación S/R (S = señal, R = ruido) mayor que x (siendo x un valor numérico mayor que 1), por lo general mayor que 2, especialmente mayor que 3.

40 En el contexto en el que se establece que la forma cristalina muestra esencialmente un patrón de difracción de rayos X de polvo como se representa en la Figura 1 a la Figura 11, respectivamente, el término "esencialmente" significa que tienen que estar presentes al menos los mayores picos del diagrama representado en dichas figuras, es decir, aquellos que tienen una intensidad relativa de más del 10 %, especialmente más del 20 %, en comparación con el pico de mayor intensidad en el diagrama. Sin embargo, los expertos en la materia de la difracción de rayos X de polvo reconocerán que las intensidades relativas en los diagramas de difracción de rayos X de polvo pueden estar sometidas a fuertes variaciones de intensidad debido a efectos de orientación preferida.

45 A menos que se use con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" ubicado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos el 10 % de X hasta X más el 10 % de X y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos el 5 % de X hasta X más el 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" ubicado antes de una temperatura "Y" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde Y menos 10°C hasta Y más 10°C y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5°C hasta Y más 5°C . Temperatura ambiente significa una temperatura de aproximadamente 25°C . Cuando en la presente solicitud se usa el término n equivalente o equivalentes, en el que n es un número, se significa y pertenece al ámbito de la presente solicitud, que n se refiere aproximadamente al número n, preferentemente n se refiere al número n de manera exacta.

Las sales cristalinas, especialmente las sales cristalinas esencialmente puras, del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 51) pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para la administración entérica o parenteral.

5 La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que será familiar para cualquier experto en la materia (véase por ejemplo Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición (2005), parte 5, "*Pharmaceutical Manufacturing*" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) convirtiendo las formas cristalinas de la presente invención, opcionalmente en combinación con otras sustancias de valor terapéutico, en una forma de administración galénica junto con vehículos sólidos o líquidos adecuados no tóxicos, farmacéuticamente aceptables e inertes y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

10 Las sales cristalinas, especialmente las sales cristalinas esencialmente puras, del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 51) pueden usarse como un único componente o como mezclas con otras formas cristalinas o la forma amorfa del COMPUESTO.

Las sales cristalinas, especialmente las sales cristalinas esencialmente puras, del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 51) son útiles en la preparación de un medicamento y/o son adecuadas

15 • para el tratamiento o la prevención de la angina estable crónica, la hipertensión, la isquemia (renal y cardíaca), las arritmias cardíacas incluyendo la fibrilación auricular, la hipertrofia cardíaca o la insuficiencia cardíaca congestiva.

Las sales cristalinas, especialmente las sales cristalinas esencialmente puras, del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 51) son adicionalmente útiles en la preparación de un medicamento y/o son adecuadas para los siguientes grupos de enfermedades solas o en cualquier combinación:

- 20
- para el tratamiento de enfermedades renales, la diabetes y sus complicaciones, el hiperaldosteronismo, la epilepsia, el dolor neuropático o el cáncer en seres humanos y otros mamíferos;
 - para su uso como agente antifibrilante, agente antiasmático, agente antiateroesclerótico, aditivo para las soluciones cardioplégicas para las derivaciones pulmonares, complemento a la terapia trombolítica, como agente antiagregante o como agente para el tratamiento de la angina inestable;
 - 25 • para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión, especialmente la hipertensión portal, la hipertensión secundaria al tratamiento con eritropoyetina y la hipertensión por renina baja;
 - para su uso en enfermedades hipóxicas o isquémicas o como agente antiisquémico para el tratamiento de, por ejemplo, la isquemia y la reperfusión cardíaca, renal y cerebral (por ejemplo que ocurren después de la revascularización quirúrgica cardiopulmonar), el vasoespasma coronario y cerebral y similares, la terapia para las enfermedades vasculares periféricas (por ejemplo la enfermedad de Raynaud, la claudicación intermitente, la enfermedad de Takayashu), la enfermedad drepanocítica incluyendo el inicio y/o la evolución de la crisis dolorosa;
 - 30 • para el tratamiento o la profilaxis de trastornos relacionados con la función de las células renales, glomerulares y mesangiales, incluyendo la insuficiencia renal aguda y crónica, la nefropatía diabética, la nefropatía inducida por hipertensión, la lesión glomerular, el daño renal relacionado con la edad o la diálisis, la nefroesclerosis, la nefrotoxicidad relacionada con agentes de formación de imágenes y contraste y con ciclosporina, la isquemia renal, el reflujo vesicoureteral primario o la glomeruloesclerosis;
 - 35 • para su uso en la terapia del infarto de miocardio, en el tratamiento de la hipertrofia cardíaca, la hipertensión pulmonar primaria y secundaria, la terapia para la insuficiencia cardíaca congestiva incluyendo la inhibición de la fibrosis, la inhibición de la dilatación del ventrículo izquierdo, el remodelamiento y la disfunción o la reestenosis posterior a una angioplastia o a la implantación de una endoprótesis vascular;
 - 40 • para el tratamiento de la endotoxemia o el choque endotóxico o el choque hemorrágico;
 - para el tratamiento de la disfunción sexual tanto en hombres (disfunción eréctil por ejemplo debida a la diabetes mellitus, a la lesión de la médula espinal, a la prostatectomía radical, a la etiología psicogénica y otras causas) como en mujeres mediante la mejora del flujo sanguíneo a los genitales, especialmente al cuerpo cavernoso;
 - 45 • para la prevención y/o la reducción del cáncer o del daño final de órganos asociado a la proliferación celular;
 - para la terapia de trastornos metabólicos o de enfermedades inflamatorias crónicas, de la diabetes mellitus insulino dependiente y no insulino dependiente y de sus complicaciones (por ejemplo, la neuropatía, la retinopatía), el hiperaldosteronismo, el remodelamiento óseo, la psoriasis, la artritis, la artritis reumatoide, la osteoartritis, la sarcoidosis o la dermatitis eccematosa;
 - 50 • para el tratamiento de hepatotoxicidad y la muerte súbita, la lesión y la enfermedad temprana y avanzada del hígado incluyendo complicaciones derivadas (por ejemplo hepatotoxicidad, fibrosis, cirrosis), consecuencias dañinas de tumores tales como la hipertensión que es resultado del hemangiopericitoma, enfermedades espásticas del tracto urinario y/o de la vejiga, el síndrome hepatorenal, enfermedades inmunológicas que involucran vasculitis tales como el lupus, la esclerosis sistémica, la crioglobulinemia mixta, la fibrosis asociada a la disfunción renal y la hepatotoxicidad;
 - 55 • para su uso en enfermedades gastrointestinales tales como la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, el daño de la mucosa gástrica, la úlcera, la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad isquémica intestinal, enfermedades de la vesícula biliar o de los conductos biliares tales como la colangitis, la pancreatitis, la
- 60

regulación del crecimiento celular, la hipertrofia prostática benigna o el trasplante, o para su uso como agente antidiarreico;

- para el tratamiento de trastornos que involucran la broncoconstricción o trastornos de inflamación crónica o aguda tales como la enfermedad pulmonar obstructiva y síndrome disneico del adulto;
- 5 • para el alivio del dolor incluyendo el dolor neuropático, el dolor periférico y el dolor asociado al cáncer tal como el dolor asociado al cáncer de la próstata o al cáncer de huesos;
- para el tratamiento de trastornos vasculares del sistema nervioso central tales como el ictus, los ataques isquémicos transitorios, la migraña y la hemorragia subaracnoidea, trastornos conductuales del sistema nervioso central, el tratamiento de la demencia incluyendo la demencia de Alzheimer, la demencia senil y la demencia vascular, la epilepsia o los trastornos del sueño; o
- 10 • para la reducción de la morbilidad y/o la mortalidad generales como resultado de los beneficios anteriores.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionados en el presente documento que comprende la administración a un sujeto de una cantidad farmacéuticamente activa de una sal cristalina, especialmente de una sal cristalina esencialmente pura, del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 51).

Además, las sales cristalinas, especialmente las sales cristalinas esencialmente puras, del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 51) también pueden usarse de manera favorable en combinación con uno o más agentes seleccionados entre agentes que disminuyen los lípidos tales como estatinas, anticoagulantes tales como cumarinas, agentes antitrombóticos tales como clopidogrel, β -bloqueantes y otros agentes cardioprotectores.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación del COMPUESTO en una forma enriquecida racémica y enantioméricamente y a procedimientos para la preparación y la caracterización de sales cristalinas del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 51), dichos procedimientos se describen en la parte experimental a continuación.

25 Parte experimental

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención en mayor detalle. Las temperaturas se proporcionan en grados Celsius. Si no se establece de otra manera, los porcentajes se proporcionan en peso.

Abreviaturas como se usan en el presente documento y en la descripción anterior:

30	ac.	acuoso
	aprox.	aproximadamente
	CC	cromatografía en columna sobre gel de sílice
	DCM	diclorometano
	DIPA	diisopropil-amina
	DIPEA	diisopropil-etilamina, base de Hünig, etil-diisopropilamina
35	DMAP	4-dimetilamino-piridina
	DMF	dimetilformamida
	CDB	calorimetría diferencial de barrido
	eq.	equivalente o equivalentes
	Et ₂ O	diétil éter
40	EtOA	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	Fig.	figura
	h	hora u horas
	RMN- ¹ H	resonancia magnética nuclear de hidrógeno-1
45	Hept	heptano
	Hex	hexano
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	MEK	2-butanona
	MeCN	acetonitrilo
50	MeOH	metanol
	NEt ₃	triethylamina
	Pd/C	paladio sobre carbono
	2-PrOH	isopropanol
	Red-Al	hidruro de sodio-bis(2-metoxietoxi)aluminio
55	HR	humedad relativa
	ta	temperatura ambiente
	rpm	revoluciones por minuto
	sat.	saturado
	TBME	<i>tert</i> -butil metil éter
60	terc.	terciario

THF	tetrahidrofurano
TsOH	ácido para (p)-toluenosulfónico
DRXP	difracción de rayos X de polvo

Análisis de difracción de rayos X de polvo (DRXP):

5 Procedimiento 1: Se recogieron patrones de difracción de rayos X de polvo en un difractómetro de rayos X Bruker D8 Advance equipado con un detector LynxEye con una ventana de 3 ° operado con radiación Cu K α en geometría de reflexión (Bragg-Brentano). Normalmente, el tubo de rayos X se usó a 40 kV/40 mA. Se aplicaron un tamaño de etapa de 0,02 ° (2 θ) y un tiempo de etapa de 37 segundos para un intervalo de exploración de 2 - 50 ° en 2-teta (2 θ). La rendija de divergencia se fijó a V12 o V20 variable, dependiendo de la profundidad del soporte de la muestra. El polvo (aproximadamente 15 mg para una profundidad de 0,1 mm y aproximadamente 80 mg para una profundidad de 1 mm) se presionó ligeramente en un soporte de muestras de un único cristal de silicio con una profundidad de 0,1 mm o de 1 mm y las muestras se rotaron en su propio plano durante la medición. Se cubrieron muestras seleccionadas con papel metalizado Kapton. Los datos de la difracción se presentaron usando Cu K α 1 (λ = 1,5406 Å), después que el componente K α 2 se hubiera separado usando el software de evaluación de instrumentos (EVA). Además, la señal de fondo se retiró usando el software de evaluación de instrumentos (EVA), para las muestras que estaban cubiertas con Kapton durante la obtención de los datos. La precisión de los valores 2 θ como se proporcionan en el presente documento estaba en el intervalo de +/- 0,1-0,2 ° como en general es el caso para los patrones de difracción de rayos X de polvo registrados convencionalmente.

20 Procedimiento 2: Los patrones de difracción de rayos X de polvo se recogieron en un difractómetro de rayos X Bruker D8 HTS equipado con un detector GADDS HiStar operado con radiación Cu K α en geometría de reflexión. Normalmente, el tubo de rayos X se usó a 40 kV/40 mA. El rendimiento del instrumento se comprobó usando una norma Corundum certificada (NIST 1976). Las muestras ejecutadas en condiciones ambientales se prepararon como muestras de ensayo de placa plana usando el polvo tal como se recibió. Se presionaron suavemente aproximadamente 3 mg de la muestra en un portaobjetos de microscopía. Los datos se recogieron en un intervalo angular de 7,6 ° a 26,7 ° 2 θ en 1 marco con un tiempo de obtención de 180 segundos. Los datos de difracción se presentaron sin la separación del componente K α 2 y la señal de fondo se retiró usando el software de evaluación de instrumentos (EVA). La precisión de los valores 2 θ como se proporcionan en el presente documento estaba en el intervalo de +/- 0,1-0,2 ° como en general es el caso para los patrones de difracción de rayos X de polvo registrados convencionalmente.

30 Los puntos de fusión se midieron en un aparato Buchi B-540 y no se corrigieron; o se midieron, si se establece explícitamente, mediante calorimetría diferencial de barrido (CDB):

Los datos de CDB se recogieron en un Perkin Elmer DCS7. Normalmente, se calentaron 2-3 mg de muestra, previamente almacenada abierta en nitrógeno seco durante 16 horas, en un recipiente de oro cerrado a 20 °C min⁻¹ de -20 °C a 200 °C. Los puntos de fusión se presentan como temperaturas máximas.

35 Las rotaciones ópticas se midieron en un aparato Jasco P-1030 a temperatura ambiente usando la línea D de sodio (λ = 589 nm).

40 Las RMN-¹H se midieron en un Bruker Avance 400 (400 MHz); los desplazamientos químicos se proporcionan en ppm con respecto al disolvente empleado; las multiplicidades: s = singulete, d = doblete, t = triplete, c = cuarteto, q = quintuplete, sex = sextuplete, sept = septuplete, m = multiplete, dm = doblete de multiplete, a = ancho, las constantes de acoplamiento se proporcionan en Hz). Los ensayos de RMN se midieron usando dimetiléter de hidroquinona como patrón interno.

45 La higroscopicidad se evaluó mediante mediciones de sorción de vapor exploradas gravimétricamente en un SPS11-100m (Projekt Messtechnik, Ulm, Alemania) (la tasa de exploración es un cambio del 5 % en la humedad relativa por hora, ciclo que se iniciaba a una humedad relativa del 50 % seguido de una exploración a sequedad y una exploración hacia arriba hasta una humedad relativa del 95 %). La clasificación se realizó de acuerdo con la Guía Técnica de la Farmacopea Europea (edición de 1999) (por ejemplo, ligeramente higroscópico: el aumento en masa es menor del 2 % y mayor o igual del 0,2 % masa/masa). Se consideró el cambio de masa en la exploración hacia arriba entre una humedad relativa del 40 % y una humedad relativa del 80 %.

50 Las CL-EM se realizaron usando las siguientes condiciones: Finnigan Navigator con bomba binaria HP 1100 y DAD (detector de diodos en serie), columna: 4,6 x 50 mm, Zorbax SB-AQ, 5 μ m, 120 Å, gradiente: 5-95 % de acetonitrilo en agua, 1 min, con un 0,04 % de ácido trifluoroacético, caudal: 4,5 ml/min, el t_R se proporciona en minutos.

55 Los compuestos se purificaron mediante HPLC preparativa (columna: X-terra RP18, 50x19 mm, 5 μ m, gradiente: 10-95 % de acetonitrilo en agua que contenía un 0,5 % de ácido fórmico) o mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los racematos pueden separarse en sus enantiómeros mediante HPLC preparativa (condiciones preferidas: Daicel, ChiralCel OD 20 x 250 mm, 10 μ m, 4 % de etanol en hexano, caudal 10-20 ml/min).

I. Preparación y caracterización del COMPUESTO

La preparación del COMPUESTO se conoce a partir del documento WO2008/132679:

Preparación de intermedios

Procedimientos generales para la preparación de intermedios clave K:

- 5 Los intermedios clave K1A y K2A que son derivados de biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ilo o biciclo[3.2.2]non-8-en-6-ilo se obtuvieron como una mezcla entre el racemato principal que tiene la configuración relativa (R*,R*,R*) (es decir, la unión -(CH₂)₂- del resto ciclohexeno está en *cis* con respecto al grupo -OR² que es hidroxilo) y el racemato secundario que tiene una configuración relativa (R*,S*,R*) (es decir, la unión -(CH₂)₂- del resto ciclohexano está en *trans* con respecto al grupo -OR² que es hidroxilo). Los racematos principal y secundario pueden separarse como se describe para el intermedio K1A en el procedimiento A1.5. El racemato principal se aisló y se usó en la preparación de los ejemplos a continuación.

K1A: Éster *terc*-butílico del ácido rac-(1R*,2R*,4R*)-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético**K1A.1 (Procedimiento A1.1): rac-(1R*,4R*)-Biciclo[2.2.2]octan-2,5-diona**

- 15 Se mezclaron 25 ml de 2-(trimetilsililo)-1,3-ciclohexadieno y 13 ml de α-acetoxiacilonitrilo y se calentaron a 150 °C en un vaso cerrado durante 22 h. El aceite viscoso de color naranja oscuro obtenido se disolvió en 200 ml de MeOH. Después de la adición gota a gota de una solución de 2,2 g de metóxido de sodio en 150 ml de MeOH la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, se vertió en hielo/agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se concentraron al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante CC con EtOAc-Hept (1:2) para proporcionar 7,9 g de rac-(1R*,4R*)-biciclo[2.2.2]octan-2,5-diona.
- 20 CL-EM: t_R = 0,44 min.

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

- 25 A 4,0 g de rac-(1R*,4R*)-biciclo[2.2.2]octan-2,5-diona (intermedio K1A.1), disueltos en 120 ml de tolueno, se les añadieron 1,7 ml de etilenglicol y 0,27 g de TsOH y la solución se calentó con agitación vigorosa a reflujo durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con Et₂O y la fase orgánica se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante CC con Hex-EtOAc (7:3) para proporcionar 2,41 g de rac-(1R*,4R*)-espiró[biciclo[2.2.2]octan-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ona en forma de un aceite de color amarillo.
- 30 CL-EM: t_R = 0,64 min.; [M+H+CH₃CN]⁺: 224,35.

K1A.3 (Procedimiento A1.3): Mezcla de rac-(7R*,8R*,10R*)- y rac-(7R*,8S*,10R*)-7,10-(1,2-etilen)-8-fenil-1,4-dioxa-espiró[4,5]decan-8-ol

- 35 A una solución de 2,41 g de rac-(1R*,4R*)-espiró[biciclo[2.2.2]octan-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ona (intermedio K1A.2) en 80 ml de Et₂O, se le añadieron gota a gota 14,5 ml de solución de bromuro de fenilmagnesio (1 M en Et₂O) durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se inactivó cuidadosamente con hielo, se añadieron 8 ml de HCl 2 N y las fases se separaron. La fase orgánica se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante CC con Hept-EtOAc (7:3) para proporcionar 0,37 g de 7,10-(1,2-etilen)-8-fenil-1,4-dioxa-espiró[4,5]decan-8-ol en forma de un aceite incoloro. (La separación de los diastereómeros mediante CC es posible pero no se realizó en este caso).
- 40 CL-EM: t_R = 0,84 min.; [M-H₂O+H]⁺: 243,34.

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

- 40 A una solución de 0,54 g de 7,10-(1,2-etilen)-8-fenil-1,4-dioxa-espiró[4,5]decan-8-ol (intermedio K1A.3) en 20 ml se le añadieron acetona, 200 mg de TsOH y luego la mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante CC con Hept-EtOAc (7:3) para proporcionar 0,34 g de rac-(1R*,4R*)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona en forma de un aceite incoloro.
- 45 CL-EM: t_R = 0,93 min.; [M+H+CH₃CN]⁺: 240,11.

K1A.5 (Procedimiento A1.5): Éster *terc*-butílico del ácido rac-(1R*,2R*,4R*)-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético y éster *terc*-butílico del ácido rac-(1R*,2S*,4R*)-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético

- 50 A una solución de 0,51 ml de DIPA en 0,5 ml de THF se le añadieron gota a gota 2,2 ml de n-butilitio (1,6 M en Hex) a -20 °C. Después de 10 min, se añadieron 0,5 ml de tolueno y la solución se agitó durante 30 min. La mezcla se enfrió a -50 °C, se añadieron 0,73 ml de acetato de *terc*-butilo y se mantuvo la agitación durante 1 h a -50 °C. Después se añadieron 0,32 g de rac-(1R*,4R*)-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ona (intermedio K1A.4) disueltos en 1 ml de THF y la solución se agitó a -50 a -20 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo/HCl acuoso, la fase orgánica se separó, se lavó y se evaporó. El producto de reacción en bruto se purificó mediante CC con

Hept-EtOAc (9:1) para proporcionar 0,30 g del racemato principal, éster *terc*-butílico del ácido rac-(1R*,2R*,4R*)-2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético, en forma de un sólido de color blanco y 0,07 g del racemato secundario, éster *terc*-butílico del ácido rac-(1R*,2S*,4R*)-2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético, en forma de un aceite incoloro.

- 5 CL-EM (racemato principal): $t_R = 1,06$ min.; $[M-(CH_3)_3-H_2O+H]^+$: 241,11.
CL-EM (racemato secundario): $t_R = 1,05$ min.; $[M+H]^+$: 315,18.

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

- 10 Se separó el éster *terc*-butílico del ácido rac-(1R*,2R*,4R*)-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético en sus enantiómeros respectivos usando HPLC preparativa quiral (columna: Daicel ChiralPak AD-H, 20 x 250 mm, 5 μ m; Hex/ EtOH 95:5, caudal 16 ml/min)
HPLC analítica quiral (Daicel ChiralPak AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 μ m; Hex/ EtOH 95:5, flujo 0,8 ml/min):

- Éster *terc*-butílico del ácido (1R,2R,4R)-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético: Enantiómero A: $t_R = 6,70$ min.
15 Éster *terc*-butílico del ácido (1S,2S,4S)-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético: Enantiómero B: $t_R = 7,93$ min.

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

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

- 20 Se sintetizó 3,6-dimetoxi-bencen-1,2-diamina mediante la disolución de 6,0 g de 1,4-dimetoxi-2,3-dinitro-benceno (*Eur. J. Org. Chem.* 2006, 2786-2794) en 220 ml de EtOH, evacuando 3 veces con N_2 y añadiendo 600 mg de Pd/C al 10 % en peso. La reacción se agitó en una atmósfera de H_2 (globo). Se añadieron otros 300 mg de Pd/C al 10 % en peso después de 2 días y la mezcla se agitó durante otras 24 h. La filtración a través de un lecho de celite y el lavado con EtOH y EtOAc proporcionaron, después de la concentración al vacío, 4,3 g de 3,6-dimetoxi-bencen-1,2-diamina en forma de un sólido de color negro.
25 CL-EM: $t_R = 0,48$ min.; $[M+H]^+$: 169,09.

BB.2 Éster bencílico del ácido [3-(2-amino-3,6-dimetoxi-fenilcarbamoil)-propil]-metil-carbámico

- 30 A una solución de 3,1 g de ácido 4-(benciloxycarbonil-metil-amino)-butírico en 80 ml de DCM se le añadieron 6,5 ml de DIPEA, 1,8 g de HOBt, 2,6 g de EDC y 154 mg de DMAP. Después de agitar durante 10 min, se añadieron 2,1 g de 3,6-dimetoxi-bencen-1,2-diamina, disueltos en 20 ml de DCM y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución salina, se secó usando $MgSO_4$ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color negro.
CL-EM: $t_R = 0,88$ min.; $[M+H]^+$: 402,06.

BB.3 Éster bencílico del ácido [3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-carbámico

- 35 A una mezcla del éster bencílico del ácido 3-(2-amino-3,6-dimetoxi-fenilcarbamoil)-propil]-metil-carbámico en bruto anterior en 16 ml de tolueno, se le añadieron 4 ml de DMF y 1,9 g de TsOH y la reacción se calentó a 150 °C durante 2 horas en el microondas. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con solución salina, se secó usando $MgSO_4$, se concentró al vacío, se filtró usando un lecho corto de gel de sílice con EtOAc y se concentró de nuevo. La purificación usando CC con EtOAc proporcionó 2,7 g de éster bencílico del ácido 3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-carbámico en forma de una resina de color marrón.
40 CL-EM: $t_R = 0,85$ min.; $[M+H]^+$: 384,62.

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

- 45 Una solución de 2,6 g de éster bencílico del ácido 3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-carbámico en 60 ml de EtOH se evacuó 3 veces con N_2 antes de que se añadieran 260 mg de Pd/C al 10 % en peso. La mezcla de reacción después se agitó en una atmósfera de H_2 (globo) durante 5 h a temperatura ambiente. La filtración usando un lecho de celite y el lavado con EtOH proporcionaron después de la concentración al vacío 1,7 g de 3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amina en forma de una espuma de color marrón.
CL-EM: $t_R = 0,57$ min.; $[M+H]^+$: 250,13.

Preparación del COMPUESTO

- 50 **Ejemplo de referencia 1A: Éster (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)-acético del ácido rac-isobutírico**

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

A una solución de 4,0 g de éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(1R*,2R*,4R*)-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético en 25 ml de EtOH se le añadieron 2,1 g de LiOH.H₂O, 8 ml de H₂O y 22 ml de MeOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y después se concentró. El residuo se repartió entre agua y Et₂O. La fase acuosa se separó y se acidificó con HCl 1 N dando como resultado la formación de un sólido de color blanco. El sólido se filtró, se lavó con 5 ml de HCl acuoso y se secó al vacío para obtener 3,2 g de ácido *rac*-(1R*,2R*,4R*)-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético en forma de un sólido de color blanco.

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

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

A una solución de 280 mg de ácido *rac*-(1R*,2R*,4R*)-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético en 7 ml de THF se le añadieron 0,58 ml de DIPEA, 175 mg de HOBt y 250 mg de EDC a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 min, se añadieron 270 mg de 3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-metil-amina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó usando MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante CC usando EtOAc-MeOH (de 5:1 a 2:1) proporcionó 475 mg de *rac*-(1R*,2R*,4R*)-N-[3-(4,7-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-propil]-2-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-N-metil-acetamida en forma de una espuma de color blanco.

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

1.3 (Procedimiento 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

A una solución 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 en 8 ml de tolueno se le añadieron gota a gota 0,77 ml de una solución de rojo de aluminio (al 65 % en tolueno) a 0 °C. Después de agitar durante 10 min a 0 °C, se retiró el baño de enfriamiento y se mantuvo la agitación durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente sobre una mezcla de NaOH 1 M/hielo y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con tolueno, las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron usando MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación mediante CC usando EtOAc-MeOH (2:1) proporcionó 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 en forma de una espuma de color blanco.

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

1.4: Éster 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-ílico del ácido *rac*-isobutírico

A una solución 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 en 4 ml de DCM se le añadieron 0,2 ml de NEt₃ y 0,1 ml de cloruro de isobutirilo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche permitiendo que la temperatura alcanzara lentamente la temperatura ambiente. La reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo nuevamente con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron usando MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se volvió a disolver en 3 ml de EtOAc, se añadieron gel de sílice y 1,5 ml de MeOH y la mezcla se agitó vigorosamente durante 7 días. La mezcla se filtró, se lavó cuidadosamente con EtOAc-MeOH (2:1) y se evaporó. La purificación mediante CC usando EtOAc-MeOH (de 5:1 a 3:1 + 0,1 % de NEt₃) proporcionó 186 mg de éster (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-ílico del ácido *rac*-isobutírico en forma de una espuma de color beige.

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

Ejemplo de referencia 2A: Éster (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-ílico del ácido isobutírico

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

Preparado de acuerdo con el procedimiento P1.1 en el Ejemplo de Referencia 1A usando el enantiómero B del éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(1R*,2R*,4R*)-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético (ver K1A.6).

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

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

Preparado de acuerdo con los procedimientos P1.2 a P1.3 en el Ejemplo de Referencia 1A usando el ácido (2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético anterior.

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

2.3: Éster (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-ílico del ácido isobutírico

Preparado de acuerdo con el procedimiento P1.4 en el Ejemplo de Referencia 1A usando el 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 anterior.

5 CL-EM: $t_R = 0,89$ min.; $[M+H]^+$: 546,19.

Ejemplo de Referencia 3A: Éster (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-ílico del ácido isobutírico3.1: Ácido (1R,2R,4R)-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento P1.1 en el Ejemplo de Referencia 1 usando el enantiómero A del éster *terc*-butílico del ácido rac-(1R*,2R*,4R*)-(2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético (véase K1A.6).

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

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

Preparado de acuerdo con los procedimientos P1.2 a P1.3 en el Ejemplo de Referencia 1 usando el ácido (2-hidroxi-5-fenil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)-acético anterior.

15 CL-EM: $t_R = 0,79$ min.; $[M+H]^+$: 476,09.

3.3: Éster (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-ílico del ácido isobutírico

Preparado de acuerdo con el procedimiento P1.4 en el Ejemplo de Referencia 1A usando el 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 anterior.

20 CL-EM: $t_R = 0,89$ min.; $[M+H]^+$: 546,11.

Rotación óptica: α_D (c = 10 mg/ml EtOH) = $-21,5^\circ$. RMN 1H (MeOD, 400 MHz) δ 7,39-7,37 (m, 2H), 7,30 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,60 (s, 2 H), 6,43 (d a, 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), 2,19-2,12 (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).

25

Ensayos biológicos**Ensayo *in vitro* del canal L**

La actividad antagonista del canal L (valores de Cl_{50}) de los Ejemplos de Referencia 1A, 2A y 3A se determinó de acuerdo con el siguiente procedimiento experimental.

30 Se cultivaron células de riñón de embrión humano (HEK293) que expresaban el canal $Ca_v1.2$ humano además de las sub-unidades auxiliares β -2a y $\alpha 2\delta$ -1, en medio de cultivo (DMEM que contenía suero bovino fetal al 10 % inactivado mediante calor (FCS), penicilina 100 U/ml, estreptomina 100 μ g/ml, G418 100 μ g/ml, zeocina 40 μ g/ml y higromicina 100 μ g/ml). Las células se sembraron a 20,000 células/pocillo en placas estériles negras con fondo transparente de 384 pocillos (recubiertas con poli-L-lisina, Becton Dickinson). Las placas sembradas se incubaron durante la noche a 37 °C en CO_2 al 5 %. La solución de KCl se preparó como una solución madre 80 mM en tampón de ensayo (HBSS que contenía BSA 0,1 %, HEPES 20 mM, $NaHCO_3$ 0,375 g/l, pH ajustado a 7,4 con NaOH) para su uso en el ensayo a una concentración final de 20 mM. Los antagonistas se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO, después se diluyeron en placas de 384 pocillos primero en DMSO, después en tampón de ensayo para obtener soluciones madre 3x. El día del ensayo, se añadieron 25 μ l del tampón de tinción (HBSS que contenía HEPES 20 mM, $NaHCO_3$ 0,375 g/l e indicador fluorescente de calcio fluo-4 AM 3 μ M (solución madre 1 mM en DMSO, que contenía Pluronic al 10 %) a cada pocillo de la placa sembrada. Las placas de células de 384 pocillos se incubaron durante 60 minutos a 37 °C en CO_2 al 5 % seguido del lavado con 50 μ l dos veces por pocillo usando tampón de ensayo dejando 50 μ l/pocillo de este tampón para el equilibrado a temperatura ambiente (30-60 min). Dentro del lector de placas de formación de imágenes fluorescentes (FLIPR, Molecular Devices), se añadieron antagonistas a la placa en un volumen de 25 μ l/pocillo, se incubaron durante 3 min y finalmente se añadieron 25 μ l/pocillo de solución de KCl para la despolarización celular. La fluorescencia se midió para cada pocillo a intervalos de 2 segundos durante 8 minutos y el área bajo la curva de cada pico fluorescente se comparó con el área del pico de fluorescencia inducido por KCl 20 mM con vehiculo en lugar de antagonista. Para cada antagonista, se determinó el valor de Cl_{50} (la concentración (en nM) de compuesto necesaria para inhibir el 50 % de la respuesta de fluorescencia inducida por KCl) hasta 10 μ M.

50

Se midieron los valores de Cl_{50} de los compuestos de los ejemplos de referencia 1A, 2A y 3A y estaban en el intervalo de 156 a 439 nM.

Ensayo *in vitro* del canal T:

Se determinó la actividad antagonista del canal T (valores de CI_{50}) de los Ejemplos de Referencia 1A, 2A y 3A de acuerdo con el siguiente procedimiento experimental y los datos se muestran en la Tabla 1.

Se cultivaron células de riñón de embrión humano (HEK293) que expresaban el canal $Ca_v3.1$, $Ca_v3.2$ o $Ca_v3.3$ humano, respectivamente, en medio de cultivo (DMEM que contenía suero bovino fetal al 10 % inactivado mediante calor (FCS), penicilina 100 U/ml, estreptomycin 100 µg/ml, G418 100 µg/ml, zeocina 40 µg/ml y higromicina 100 µg/ml). Las células se sembraron a 20,000 células/pocillo en placas estériles negras con fondo transparente de 384 pocillos (recubiertas con poli-L-lisina, Becton Dickinson). Las placas sembradas se incubaron durante la noche a 37 °C en CO_2 al 5 %. La solución de Ca^{2+} se preparó como una solución madre 100 mM en cloruro de tetraetilamonio (cloruro de TEA) 100 mM, HEPES 50 mM, $CaCl_2$ 2,5 mM, KCl 5 mM, $MgCl_2$ 1 mM, pH ajustado a 7,2 con hidróxido de TEA, para su uso en el ensayo a una concentración final de 10 mM. Los antagonistas se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO y posteriormente se diluyeron en placas de 384 pocillos, primero en DMSO, después en cloruro de TEA 100 mM, HEPES 50 mM, $CaCl_2$ 2,5 mM, KCl 5 mM, $MgCl_2$ 1 mM, pH ajustado a 7,2 con hidróxido de TEA, para obtener soluciones madre 9x. El día del ensayo, se añadieron a cada pocillo de la placa sembrada 25 µl de tampón de tinción (HBSS que contenía HEPES 20 mM, $NaHCO_3$ 0,375 g/l e indicador fluorescente de calcio fluo-4 AM 3 µM (solución madre 1 mM en DMSO, que contenía Pluronic al 10 %). Las placas de células de 384 pocillos se incubaron durante 60 min a 37 °C en CO_2 al 5 % seguido de lavado con 50 µl 2 veces por pocillo usando HBSS que contenía BSA al 0,1 %, HEPES 20 mM, $NaHCO_3$ 0,375 g/l, dejando 50 µl/pocillo de este tampón para el equilibrado a temperatura ambiente (30-60 min). Dentro del lector de placas de formación de imágenes fluorescentes (FLIPR, Molecular Devices), se añadieron antagonistas a la placa en un volumen de 6,25 µl/pocillo, se incubaron durante 3 min y finalmente se añadieron 6,25 µl/pocillo de solución de Ca^{2+} . La fluorescencia se midió para cada pocillo a intervalos de 2 segundos durante 8 minutos y el área bajo la curva de cada pico de fluorescencia se comparó con el área del pico de fluorescencia inducido por Ca^{2+} 10 mM con vehículo en lugar de antagonista. Para cada antagonista, se determinó el valor de CI_{50} (la concentración (en nM) de compuesto necesaria para inhibir el 50 % de la respuesta fluorescente inducida por Ca^{2+}) hasta 10 µM.

Tabla 1:

Compuesto del ejemplo de referencia	CI_{50}	Compuesto del ejemplo de referencia	CI_{50}
2A	778	3A	793

Efecto sobre corazones aislados de acuerdo con el procedimiento de Langendorff (Lgdf)

Los Ejemplos de Referencia 1A, 2A y 3A se sometieron a ensayo para determinar su potencial para reducir la presión sanguínea y su efecto en la contractilidad del músculo cardíaco. Se determinaron valores de CE_{50} en corazones aislados de ratón de acuerdo con la bibliografía (Doring HJ., *The isolated perfused heart according to Langendorff technique--function--application*, *Physiol. Bohemoslov.* 1990, 39(6), 481-504; Kligfield P, Horner H, Brachfeld N., *A model of graded ischemia in the isolated perfused rat heart*, *J. Appl. Physiol.* 1976 Jun, 40(6), 1004-8).

El compuesto del ejemplo de referencia 1A se midió usando el procedimiento descrito anteriormente para el experimento de Langendorff con una CE_{50} de 5 nM.

II. Preparación de formas de sal del COMPUESTO**II.a) Procedimiento general para la formación de sal con el COMPUESTO:**

Se disolvió 1 eq. de COMPUESTO en **DISOLVENTE 1**. La solución se llevó a 50 °C. Se añadieron 2 equivalentes de ácido disueltos en **DISOLVENTE 2**. La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 min y la fuente de calor se apagó. Se permitió que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente durante 1 hora. Si se observaba un precipitado, la mezcla se filtraba y el sólido se aislaba. En el caso de que no se obtuviera sólido, la mezcla se evaporaba a sequedad y se añadían 6 volúmenes de heptano. La mezcla se calentó a reflujo, se añadieron 3 volúmenes de EtOAc hasta que se disolvió todo. En el caso de que la disolución no fuera completa, se añadían 3 volúmenes adicionales de EtOAc. Si la disolución aún no era completa, se añadía tan poco MeOH como fuera posible hasta la disolución completa. Se permitió que la mezcla se enfriara lentamente a temperatura ambiente. A temperatura ambiente el caso se raspó con una espátula y se enfrió adicionalmente a 0 °C. La mezcla se filtró y la solución se evaporó a sequedad en un rotavapor.

Como se usa en el presente documento, el término "volúmenes" significa 1 l por 1 kg de material sólido.

DISOLVENTE 1 = 8 volúmenes de EtOAc para: ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido salicílico, sacarina, ácido para-toluenosulfónico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido málico, ácido glicólico, ácido cetoglutárico y ácido fumárico;
DISOLVENTE 1 = 1,8 volúmenes de EtOAc para: ácido bromhídrico y ácido clorhídrico;
DISOLVENTE 1 = 8 volúmenes de acetona para: ácido sulfúrico y ácido fosfórico;

DISOLVENTE 1 = 7 volúmenes de acetona para: ácido cítrico, ácido succínico y ácido tartárico.

DISOLVENTE 2 = 7 volúmenes de EtOAc para: ácido cítrico;

DISOLVENTE 2 = 3 volúmenes de EtOAc para: ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido salicílico y sacarina (parcialmente soluble);

5 **DISOLVENTE 2 = 3 volúmenes de MeOH** para: ácido para-toluenosulfónico, ácido malónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido málico, ácido glicólico, ácido cetoglutárico y ácido fumárico;

DISOLVENTE 2 = 15 volúmenes de acetona para: ácido succínico;

DISOLVENTE 2 = 12 volúmenes de EtOH para: ácido tartárico;

DISOLVENTE 2 = agua para: ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

10 Los resultados obtenidos usando el procedimiento general descrito anteriormente se resumen en las Tablas 1 y 2. En el caso de que se hayan usado procedimientos particulares para la preparación de las formas cristalinas de las sales del COMPUESTO, dichos procedimientos se describen en el Ejemplo de Referencia S1 y en los Ejemplos S2 a S7 a continuación.

15 **Tabla 1: Datos de caracterización para formas de sales cristalinas del COMPUESTO obtenidas de acuerdo con el procedimiento general**

Sal	Punto de fusión/RMN- ¹ H	DRXP
sal del ácido di-bromhídrico	Punto de fusión a aproximadamente 93 °C. RMN- ¹ H coherente con la estructura. El diagrama de difracción de rayos X medido con el procedimiento 2 muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico de mayor intensidad en el diagrama, de los siguientes porcentajes (las intensidades relativas de los picos se presentan entre paréntesis) en los ángulos de refracción 2-teta indicados (se presentan picos seleccionados del intervalo 8-26,5 ° 2-teta con una intensidad relativa mayor del 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 ° (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 %) y 26,1 ° (43 %). Los picos anteriores corresponden a la Figura 7 medidos para el Ejemplo S7 a continuación. Un desplazamiento de 2-teta de 0,2-0,3 ° puede explicarse por el uso del procedimiento 1 para la medición del diagrama de difracción de rayos X en el Ejemplo S7.	Cristalina, forma cristalina idéntica al Ejemplo S7 a continuación
sal del ácido sesqui-naftaleno-1,5-disulfónico	RMN- ¹ H (D6-DMSO, 400 MHz, sólo se describen los picos principales) δ 8,88 (d, J = 9,2 Hz, 2,7 H, 1,5 moléculas de ácido naftaleno-1,5-disulfónico), 7,94 (d, J = 7,0 Hz, 2,7 H, 1,5 moléculas de ácido naftaleno-1,5-disulfónico + 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), 1,14-1,06 (m, 6H).	Cristalina, véase la Figura 8
sal del ácido di-bencenosulfónico	RMN- ¹ H (MeOD, 400 MHz) δ 7,84-7,80 (m, 4H, 2 moléculas de ácido bencenosulfónico), 7,45-7,38 (m, 8H, 2 moléculas de ácido bencenosulfónico + 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,51 (d a, 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).	Cristalina, véase la Figura 9
sal del ácido di-etanosulfónico	RMN- ¹ H (MeOD, 400 MHz) δ 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 (c, J = 7,8 Hz, 4 H, 2 moléculas de ácido etanosulfónico), 2,62 (sept, J = 7,2 Hz, 1H), 2,50-2,29 (m, 4H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,50-1,41 (m, 1H), 1,29 (t, J = 7,8 Hz, 6H, 2 moléculas de ácido etanosulfónico), 1,29-1,27 (m, 1H), 1,22 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 2,4 Hz, 3H).	Cristalina, véase la Figura 10

(continuación)

Sal	Punto de fusión/RMN- ¹ H	DRXP
sal del ácido di-naftaleno-2-sulfónico	RMN- ¹ H (MeOD, 400 MHz) δ 8,34 (s a, 2H, 2 moléculas de ácido naftaleno-2-sulfónico), 7,91-7,85 (m, 8H, 2 moléculas de ácido), 7,57-7,51 (m, 4H, 2 moléculas de ácido naftaleno-2-sulfónico), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,39-7,19 (m, 3H), 6,88 (s, 2H), 6,44 (d a, 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, 1H), 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, véase la Figura 11

5

Tabla 2: Datos de caracterización para formas salinas adicionales del COMPUESTO obtenidas de acuerdo con el procedimiento general

Sal	Técnica
sal del ácido di-benzoico	RMN- ¹ H: Coherente con la estructura.
sal del ácido di-salicílico	RMN- ¹ H: Coherente con la estructura.
di-sacarinato	RMN- ¹ H: Coherente con la estructura.
sal del ácido di-malónico	RMN- ¹ H: Coherente con la estructura.
sal del ácido di-málico	RMN- ¹ H: Coherente con la estructura.
sal del ácido di-glicólico	RMN- ¹ H: Coherente con la estructura.
sal del ácido di-cetoglutarico	RMN- ¹ H: Coherente con la estructura.
sal del ácido di-fosfórico	Punto de fusión a aproximadamente 145 °C. RMN- ¹ H coherente con la estructura.
sal del ácido di-cítrico	RMN- ¹ H: Coherente con la estructura.
sal del ácido di-succínico	RMN- ¹ H: Coherente con la estructura.
sal del ácido di-tátrico	RMN- ¹ H: Coherente con la estructura.

Ejemplo de Referencia S1: Preparación y caracterización de la sal del ácido di-clorhídrico del COMPUESTO

10

Se añadieron 7,598 ml de HCl acuoso (0,1 N) a 200,7 mg del COMPUESTO dando como resultado una suspensión de color blanco. Se añadieron 5 ml de 2-PrOH y la solución transparente obtenida se evaporó a sequedad en nitrógeno. Se añadieron 4 ml de TBME al residuo y la suspensión después se agitó con un ciclo de temperatura (T1 = 20 °C, T2 = 25 °C, tiempo de retención 1 h, respectivamente; tasa de calentamiento y de enfriamiento 5 °C/h, 500 rpm). Después de 18 repeticiones la suspensión se filtró y el sólido se secó al vacío para proporcionar 265 mg de la sal del ácido di-clorhídrico del COMPUESTO.

Tabla S1: Datos de caracterización de la sal del ácido di-clorhídrico del COMPUESTO

Técnica	Sumario de los datos	Observaciones
DRXP	Cristalina. La sal de di-clorhidrato del COMPUESTO se caracteriza por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2 θ : 9,19 °, 9,77 °, 15,36 °, 16,14 °, 17,08 °, y 18,12 ° (especialmente caracterizada por 2 θ : 9,19 °, 9,77 °, y 18,12 °).	véase la Figura 1
Punto de fusión	aproximadamente 113 °C	
RMN- ¹ H	Coherente con la estructura.	
Análisis elemental	Coherente con la sal de di-clorhidrato	
Higroscopicidad	Ligeramente higroscópica (cambio de masa del 0,5 %)	

15

Ejemplo S2: Preparación y caracterización de la sal del ácido di-metanosulfónico del COMPUESTO

20

Se añadieron 0,0476 ml de ácido metanosulfónico a una solución transparente de 199,7 mg del COMPUESTO disueltos en 7 ml de EtOAc. La solución transparente se evaporó a sequedad en nitrógeno y el residuo obtenido se suspendió y se agitó en 4 ml de una mezcla EtOAc/heptano (1:3) con un ciclo de temperatura (T1 = 20 °C, T2 = 25 °C, tiempo de retención 1 h, respectivamente; tasa de calentamiento y de enfriamiento 5 °C/h, 500 rpm). Después de 18 repeticiones la suspensión se filtró y el sólido se secó al vacío. El sólido obtenido se suspendió y se agitó en 1 ml de TBME (ciclo de temperatura: T1 = 20 °C, T2 = 25 °C, tiempo de transparente 1 h, respectivamente; tasa de

calentamiento y de enfriamiento 5 °C/h, 500 rpm). Después de 18 repeticiones la suspensión se filtró y el sólido se secó al vacío para proporcionar la sal del ácido di-metanosulfónico del COMPUESTO.

Tabla S2: Datos de caracterización para la sal del ácido di-metanosulfónico del COMPUESTO

Técnica	Sumario de los datos	Observaciones
DRXP	Cristalina	véase la Figura 2
RMN- ¹ H	RMN ¹ H (MeOD, 400 MHz) δ 7,48-7,46 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,57 (d a, 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 metanosulfónico), 2,63 (sept, J = 7,2 Hz, 1H), 2,53-2,26 (m, 4H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,51-1,42 (m, 1H), 1,32-1,23 (m, 1H), 1,21 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 1,8 Hz, 3H).	
Análisis elemental	Coherente con la sal del ácido di-metanosulfónico.	

5 **Ejemplo S3: Preparación y caracterización de la sal del ácido di-para-toluenosulfónico del COMPUESTO**

Se disolvieron 199,7 mg del COMPUESTO en 7 ml de EtOAc. Se añadieron 139,2 mg de ácido para-toluenosulfónico disueltos en 10 ml de EtOAc. La solución transparente se evaporó a sequedad en nitrógeno y el residuo se suspendió en 4 ml de una mezcla EtOAc/Hept (1:3) y se agitó con un ciclo de temperatura (ciclo de temperatura: T1 = 20 °C, T2 = 25 °C, tiempo de retención 1 h, respectivamente; tasa de calentamiento y de enfriamiento 5 °C/h, 500 rpm). Después de 18 ciclos el disolvente se evaporó al vacío y el residuo sólido se suspendió en 2 ml de EtOAc. Después de un breve tratamiento con ultrasonidos (3 min) la suspensión se agitó con un ciclo de temperatura (ciclo de temperatura: T1 = 20 °C, T2 = 25 °C, tiempo de retención 1 h, respectivamente; tasa de calentamiento y de enfriamiento 5 °C/h, 500 rpm). Después de 18 repeticiones la suspensión se filtró y el sólido se secó al vacío para proporcionar 173,8 mg de la sal del ácido di-para-toluenosulfónico del COMPUESTO.

15 **Tabla S3: Datos de caracterización para la sal del ácido di-para-toluenosulfónico del COMPUESTO**

Técnica	Sumario de los datos	Observaciones
DRXP	Cristalina	véase la Figura 3
RMN- ¹ H	RMN ¹ H (MeOD, 400 MHz) δ 7,71-7,68 (m, 4H, 2 moléculas de TsOH), 7,45-7,42 (m, 2H, 2 moléculas de 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 (d a, 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).	
Análisis elemental	Coherente con sal di-para-toluenosulfónica.	

Ejemplo S4: Preparación y caracterización de la sal del ácido sulfúrico del COMPUESTO

Se añadieron 0,733 ml de ácido sulfúrico acuoso (0,5 M) a una solución de 200,2 mg del COMPUESTO en 10 ml de MEK dando como resultado una solución transparente. Después de 2 días la suspensión obtenida se filtró y el sólido se secó al vacío durante 1 h proporcionando la sal del ácido mono-sulfúrico del COMPUESTO que contenía aproximadamente 6 equivalentes de agua.

Tabla S4: Datos de caracterización para la sal de ácido di-sulfúrico del COMPUESTO

Técnica	Sumario de los datos	Observaciones
DRXP	Cristalina	véase la Figura 4
Análisis elemental	Coherente con la sal del ácido mono-sulfúrico (se encontraron aproximadamente 1,1 equivalentes de H ₂ SO ₄). Contiene aproximadamente 6 equivalentes de agua.	

Ejemplo S5: Preparación y caracterización de la sal de ácido di-maleico del COMPUESTO

Se añadió ácido maleico (256 g, 2,2 mol, 2,1 eq), disuelto en MeOH (630 ml, 1,1 volúmenes) a una solución a reflujo del COMPUESTO (682 g, 84 % p/p (ensayo de RMN), 1,05 mol) en EtOAc (6,3 l, 11 volúmenes). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 15 minutos y después se enfrió a 65-68 °C en 30 minutos y se sembró con un 0,04 % p/p de cristales de siembra de sal del ácido di-maleico del COMPUESTO (Los cristales de siembra se obtuvieron después de una cristalización cuidadosa usando el mismo protocolo). La mezcla después se enfrió de 65-68 °C a 40 °C en 3 h. La suspensión obtenida después se enfrió a 20 °C durante 1 h, se filtró a 0,2 bar (20 kPa) de nitrógeno y se lavó con EtOAc (1,500 ml, 2,6 volúmenes). El sólido de color blanco obtenido después se secó a 1

atmósfera de nitrógeno durante 24 horas para proporcionar 715 g (88 %) de la sal del ácido di-maleico del COMPUESTO.

Tabla S5: Datos de caracterización para la sal de ácido di-maleico del COMPUESTO

Técnica	Sumario de los datos	Observaciones
DRXP	Cristalina	véase la Figura 5
CDB	Endotermia de fusión con punto de fusión a aproximadamente 147 °C	
RMN- ¹ H	RMN ¹ H (MeOD, 400 MHz) δ 7,31-7,21 (m, 5H), 6,68 (s, 2 H), 6,38 (d a, J = 5,8 Hz, 1H), 6,27 (s, 4H, 2 moléculas de ácido maleico), 3,88 (s, 6H), 3,32-3,10 (m, 8H), 2,86 (s, 3H), 2,60 (sept, J = 7,0 Hz, 1H), 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).	
Análisis elemental	Coherente con la sal del ácido di-maleico.	
Higroscopicidad	No higroscópica (cambio de masa del 0,1 %)	

5 Ejemplo S6: Preparación de la sal de sesqui-fumarato del COMPUESTO

Se disolvieron 199,5 mg de COMPUESTO en 5 ml de EtOAc. Se añadió lentamente una solución transparente de 85,4 mg de ácido fumárico en 5 ml de THF. La solución transparente obtenida se concentró a 3 ml de solución en nitrógeno dando como resultado la precipitación. La mezcla se filtró y el sólido se secó al vacío. El sólido obtenido era la sal del ácido sesqui-fumárico del COMPUESTO.

10 **Tabla S6: Datos de caracterización para la sal del ácido sesqui-fumárico del COMPUESTO**

Técnica	Sumario de los datos	Observaciones
DRXP	Cristalina	véase la Figura 6
CDB	Endotermia de fusión con punto de fusión a aproximadamente 180 °C	
RMN- ¹ H	RMN ¹ H (MeOD, 400 MHz) δ 7,25-7,20 (m, 5H), 6,73 (s, 3 H, 1,5 moléculas 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).	
Análisis elemental	Coherente con la sal del ácido sesqui-fumárico.	
Higroscopicidad	No higroscópica (cambio de masa del 0,1 %)	

15 Ejemplo S7: Preparación de la sal del ácido di-bromhídrico del COMPUESTO

Se añadieron lentamente 0,3665 ml de ácido bromhídrico acuoso 2 molar a una solución de 199,8 mg del COMPUESTO en 0,4 ml de THF y la suspensión obtenida se calentó (lanzallamas). La solución transparente se enfrió a temperatura ambiente dando como resultado la precipitación. Se añadieron 3 ml de THF, la suspensión se agitó, se filtró y el sólido se secó al vacío (1 h, 3 mbar (0,3 kPa)). El sólido obtenido era la sal del ácido di-bromhídrico del COMPUESTO que contenía aproximadamente 3 equivalentes de agua.

Tabla S7: Datos de caracterización para la sal del ácido di-bromhídrico del COMPUESTO

Técnica	Sumario de los datos	Observaciones
DRXP	Cristalina	véase la Figura 7
CDB	2 endotermias anchas con picos aproximadamente a 99 y 117 °C	
Análisis elemental	Coherente con la sal del ácido di-bromhídrico. Contiene aproximadamente 3 equivalentes de agua.	
Higroscopicidad	No higroscópica (cambio de masa del 0,1 %)	

REIVINDICACIONES

1. Una sal cristalina del compuesto éster (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-ílico del ácido isobutírico; en la que dicha sal cristalina consiste en:

- 1 equivalente de éster (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-ílico del ácido isobutírico;
- un componente ácido que consiste en 1 a 2 equivalentes de un ácido seleccionado entre el grupo que consiste en ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido metanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico y ácido etanosulfónico; y
- de 0 a 5 equivalentes de agua.

2. Una sal cristalina del compuesto éster (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-ílico del ácido isobutírico de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto es el éster (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-ílico del ácido isobutírico enantioméricamente enriquecido.

3. Una sal cristalina del compuesto éster (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-ílico del ácido isobutírico de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el componente ácido de dicha sal cristalina consiste en 1 o 2 equivalentes de ácido bromhídrico, 1 o 2 equivalentes de ácido sulfúrico, 1 o 2 equivalentes de ácido maleico, 1 a 2 equivalentes de ácido fumárico, 1 o 2 equivalentes de ácido metanosulfónico, 1 a 2 equivalentes de ácido para-toluenosulfónico, 1 o 2 equivalentes de ácido naftaleno-1,5-disulfónico, 1 o 2 equivalentes de ácido naftaleno-2-sulfónico o 1 o 2 equivalentes de ácido etanosulfónico.

4. Una sal cristalina del compuesto éster (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-ílico del ácido isobutírico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el componente ácido de dicha sal cristalina consiste en 2 equivalentes de ácido bromhídrico, 2 equivalentes de ácido maleico o 1,5 equivalentes de ácido fumárico.

5. Una sal cristalina del compuesto éster (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-ílico del ácido isobutírico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicha sal cristalina consiste en:

- 1 equivalente del compuesto éster (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-ílico del ácido isobutírico;
- 2 equivalentes de ácido maleico; y
- 0 equivalentes de agua.

6. Una sal cristalina del compuesto éster (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-ílico del ácido isobutírico de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizada por** la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 10,15 °, 20,39 ° y 22,63 °; en la que dicho diagrama de difracción de rayos X de polvo se obtiene mediante el uso de radiación Cu K α 1; y la precisión de los valores 2θ está en el intervalo de $2\theta \pm 0,2$ °.

7. Una sal cristalina del compuesto éster (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-ílico del ácido isobutírico de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizada por** la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 5,07 °, 8,19 °, 10,15 °, 15,26 °, 17,61 °, 20,39 °, 22,63 °, 23,93 °, 24,27 ° y 25,61 °; en la que dicho diagrama de difracción de rayos X de polvo se obtiene mediante el uso de radiación Cu K α 1; y la precisión de los valores 2θ está en el intervalo de $2\theta \pm 0,2$ °.

8. Una sal cristalina del compuesto éster (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-ílico del ácido isobutírico de acuerdo con la reivindicación 5, que tiene un punto de fusión de 147 °C determinado mediante calorimetría diferencial de barrido.

9. Una sal cristalina del compuesto éster (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-ílico del ácido isobutírico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el componente ácido de dicha sal cristalina consiste en 1,5 equivalentes de ácido fumárico.

10. Una sal cristalina del compuesto éster (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-ílico del ácido isobutírico de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizada por** la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 5,27 °, 8,05 ° y 20,61 °; en la que dicho diagrama de difracción de rayos X de polvo se obtiene mediante el uso de radiación Cu K α 1; y la precisión de los valores 2θ está en el intervalo de $2\theta \pm 0,2$ °.

11. Una sal cristalina del compuesto éster (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-ílico del ácido isobutírico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el componente ácido de dicha sal cristalina consiste en 2 equivalentes de ácido bromhídrico.
- 5 12. Una sal cristalina del compuesto éster (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-ílico del ácido isobutírico de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizada por** la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X de polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 9,3 °, 15,6 ° y 17,3 °; en la que dicho diagrama de difracción de rayos X de polvo se obtiene mediante el uso de radiación Cu K α 1; y la precisión de los valores 2θ está en el intervalo de $2\theta \pm 0,2$ °.
- 10 13. Una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina del compuesto éster (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-ílico del ácido isobutírico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. Una sal cristalina del compuesto éster (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-ílico del ácido isobutírico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, para su uso como un medicamento.
- 15 15. Uso de una sal cristalina del compuesto éster (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-ílico del ácido isobutírico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de la angina estable crónica, la hipertensión, la isquemia renal o cardíaca, las arritmias cardíacas incluyendo la fibrilación auricular, la hipertrofia cardíaca o la insuficiencia cardíaca congestiva.
- 20

Figura 1

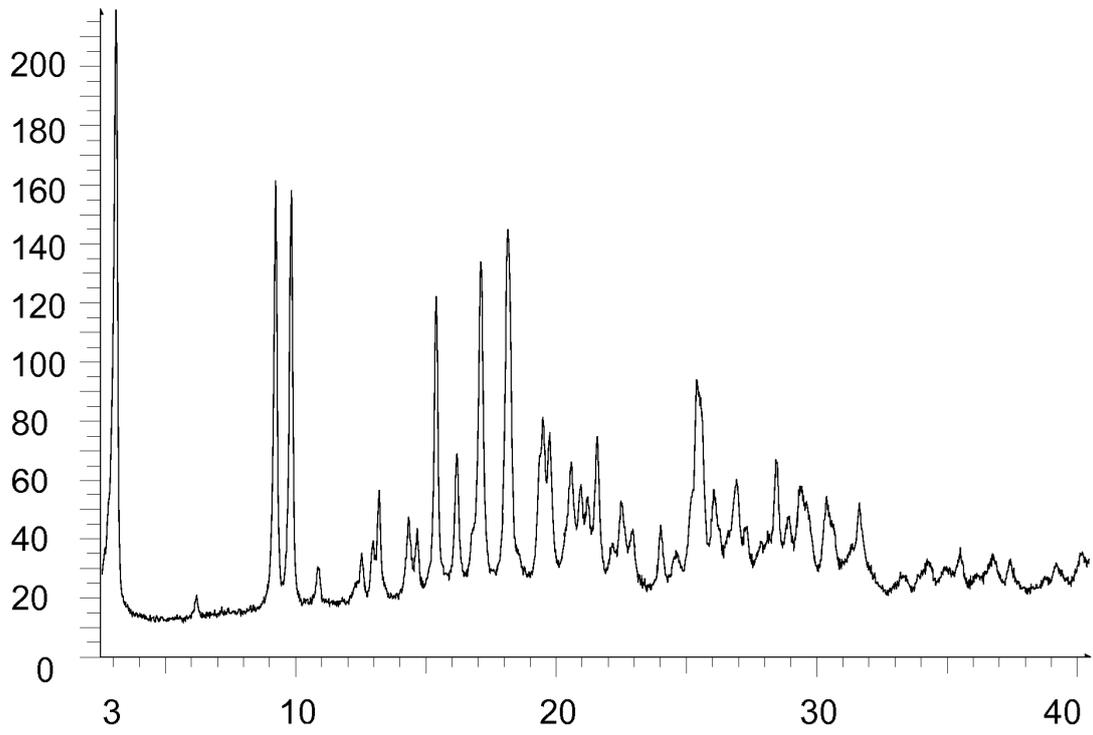


Figura 2

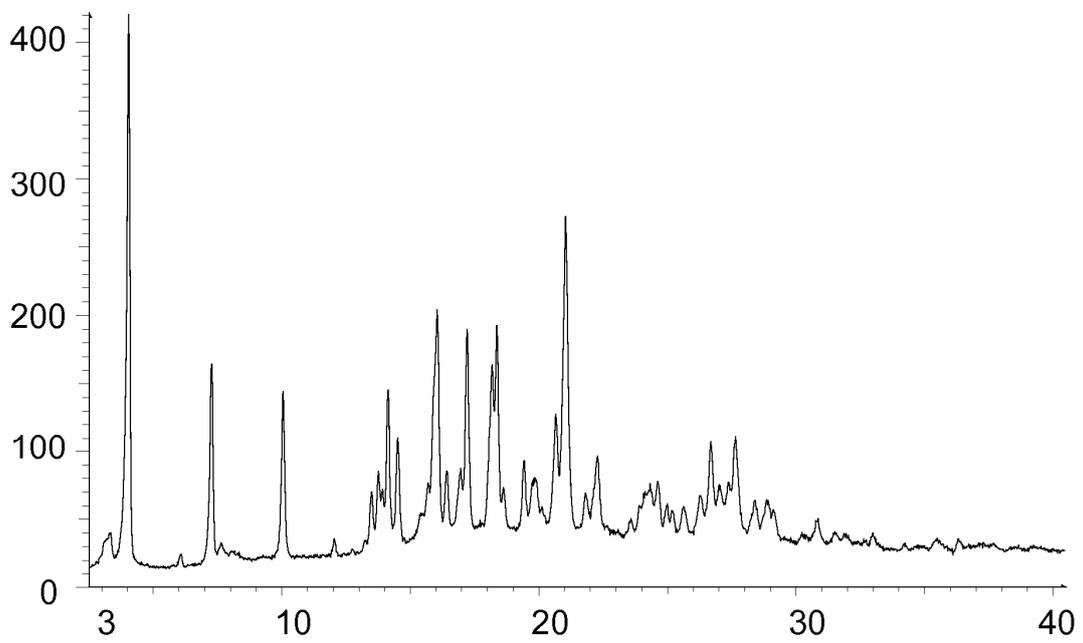


Figura 3

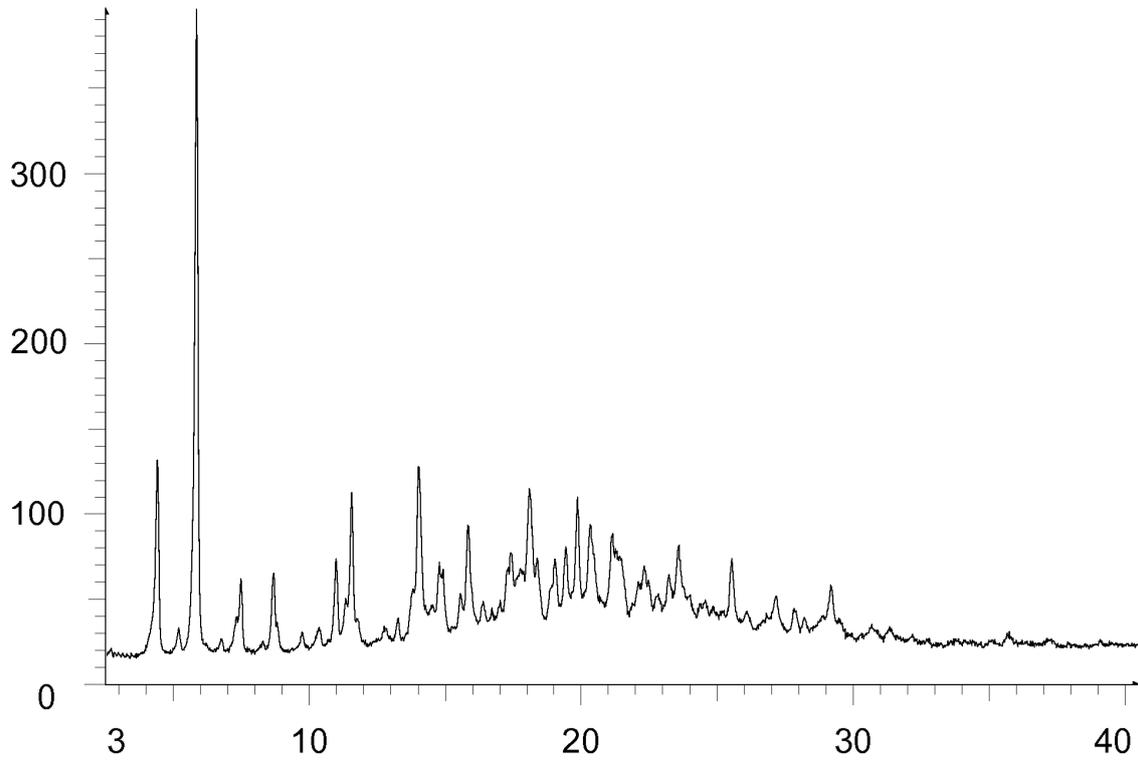


Figura 4

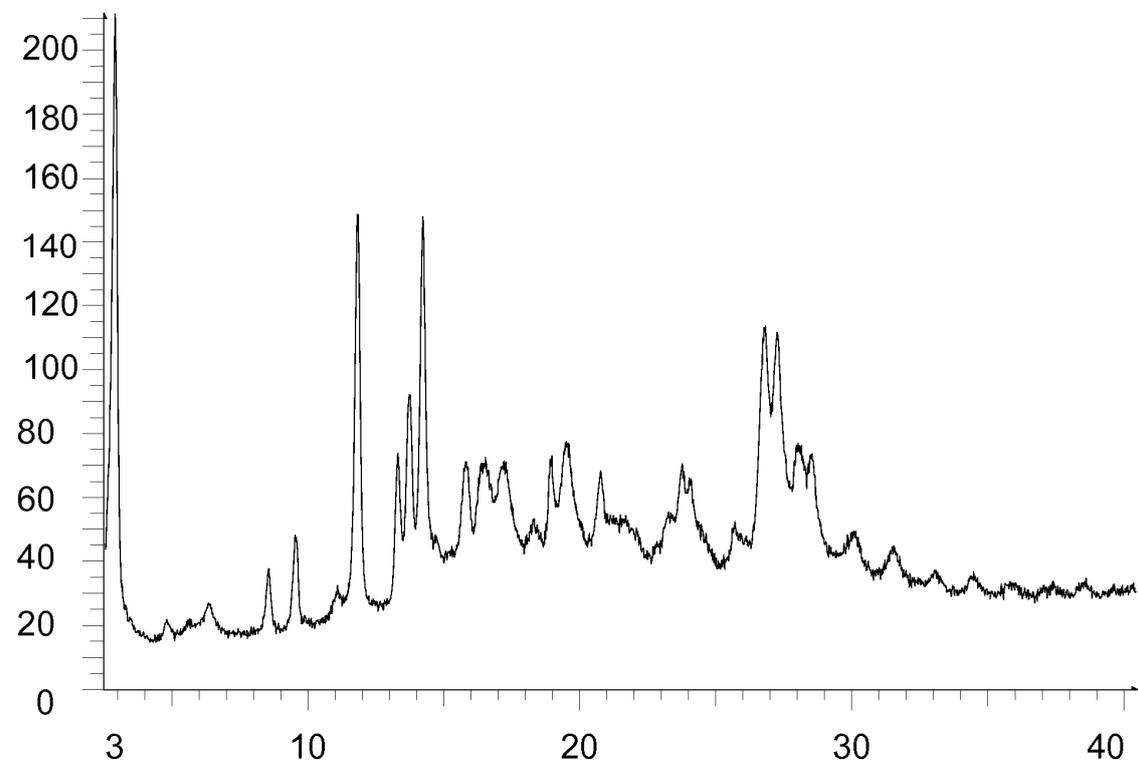


Figura 5

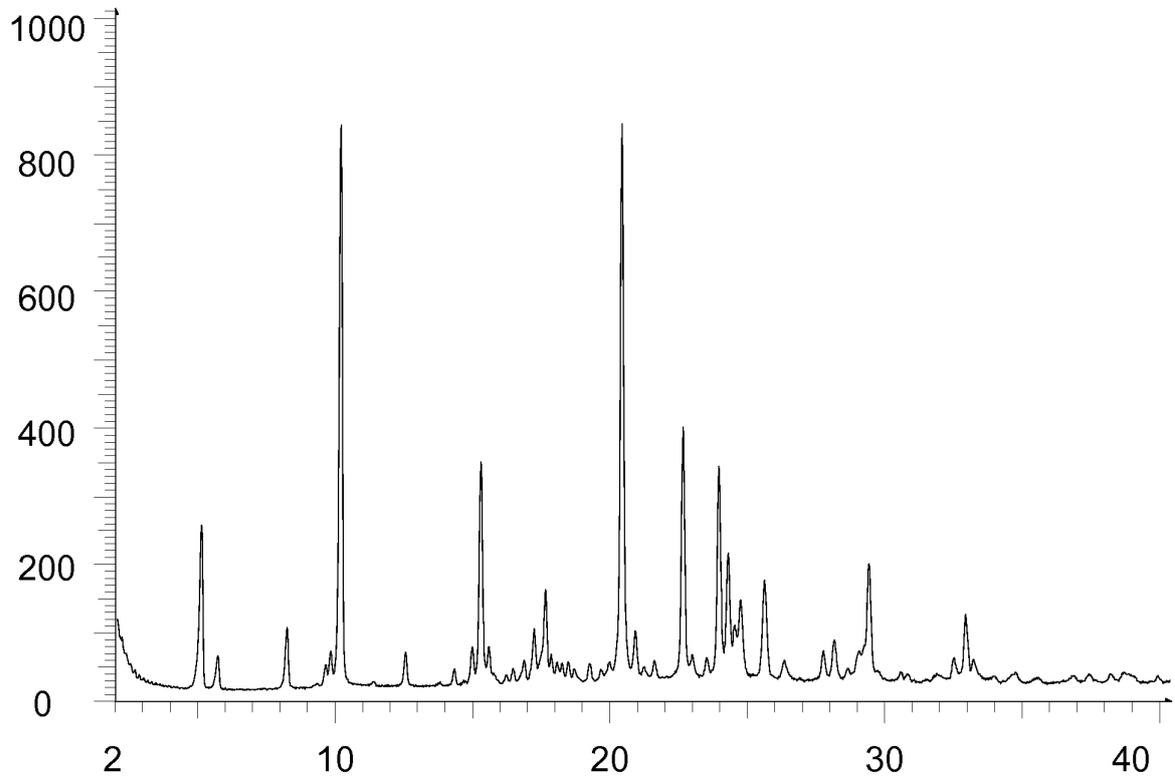


Figura 6

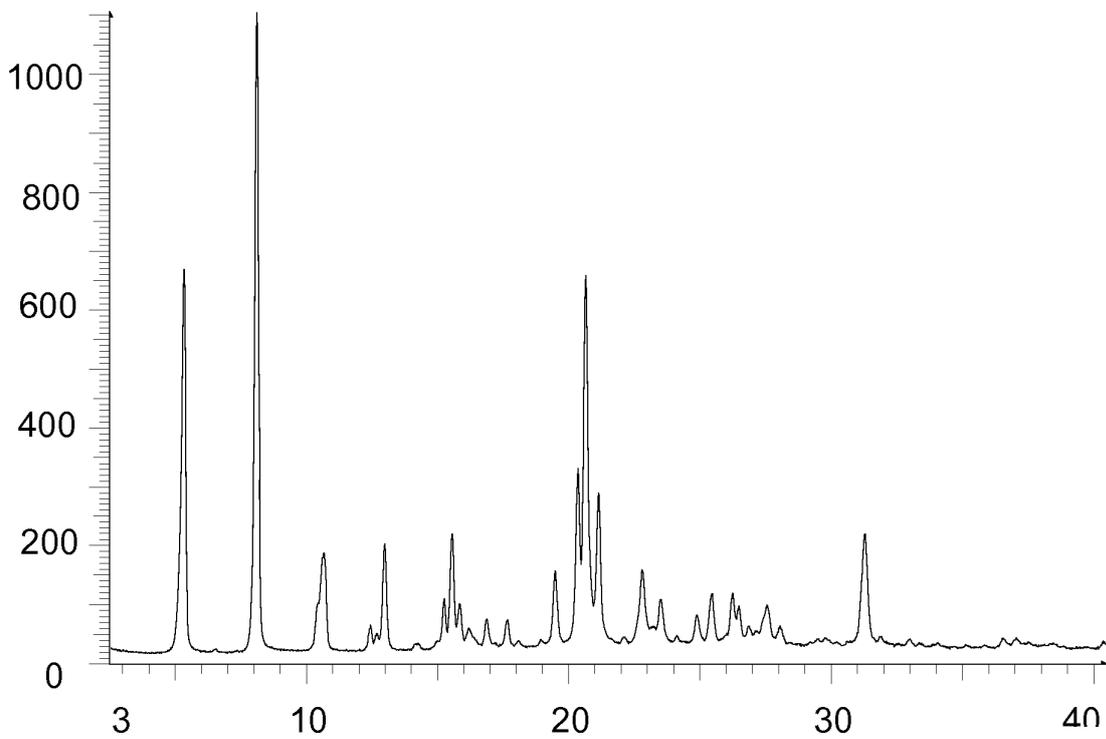


Figura 7

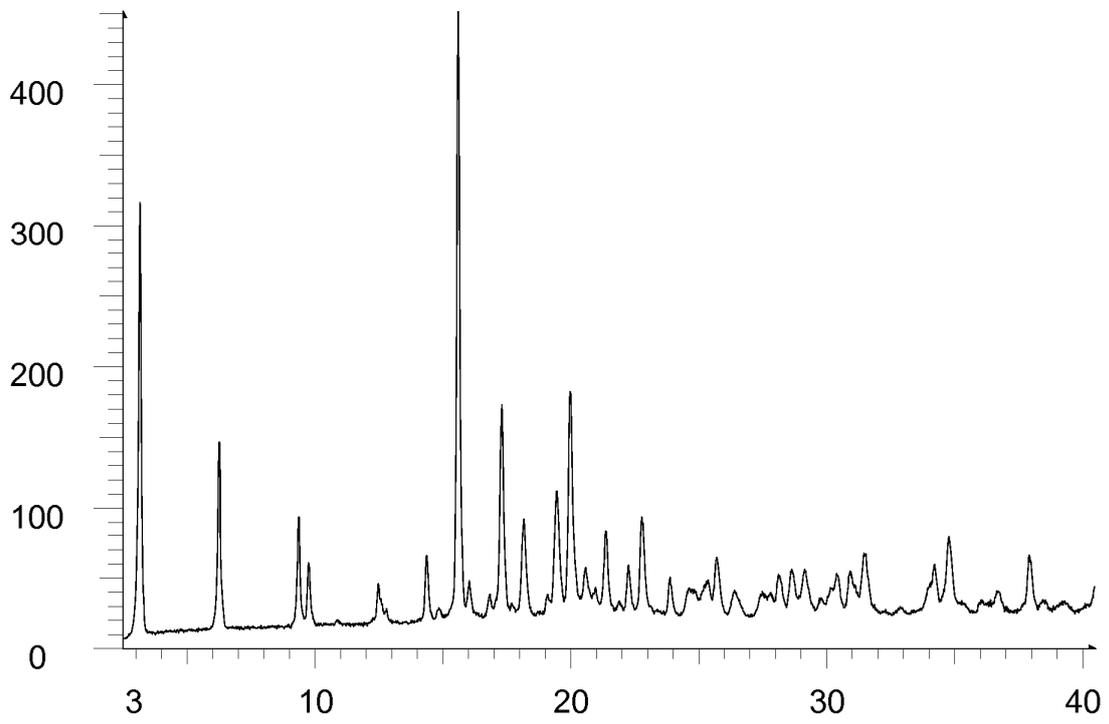


Figura 8

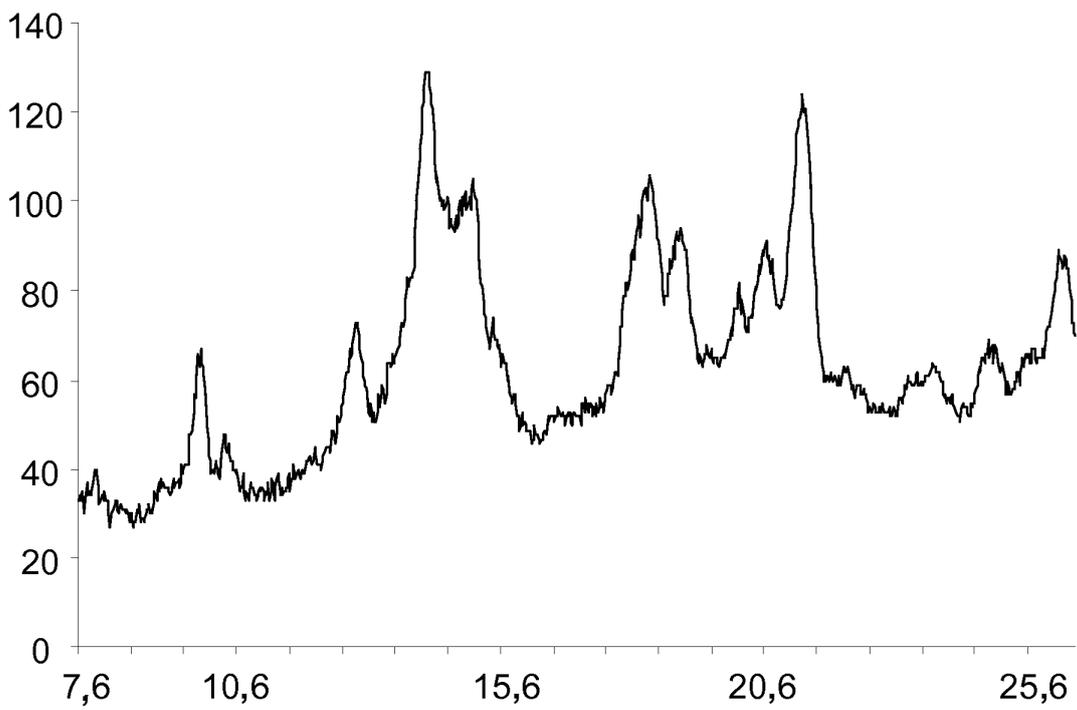


Figura 9

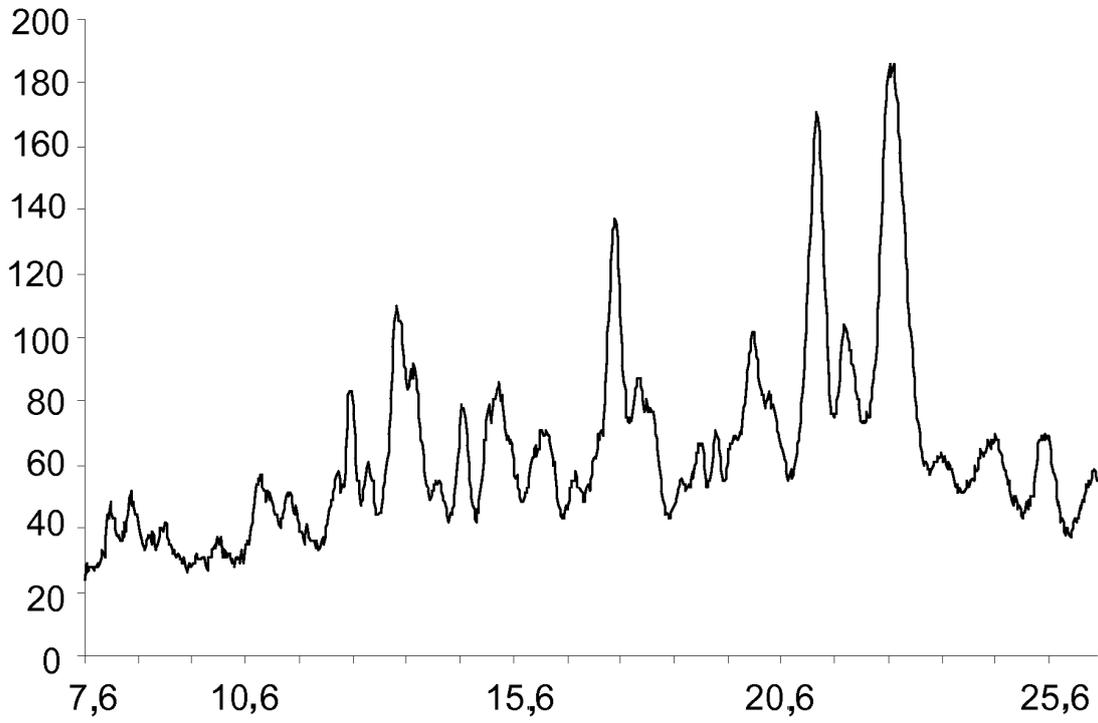


Figura 10

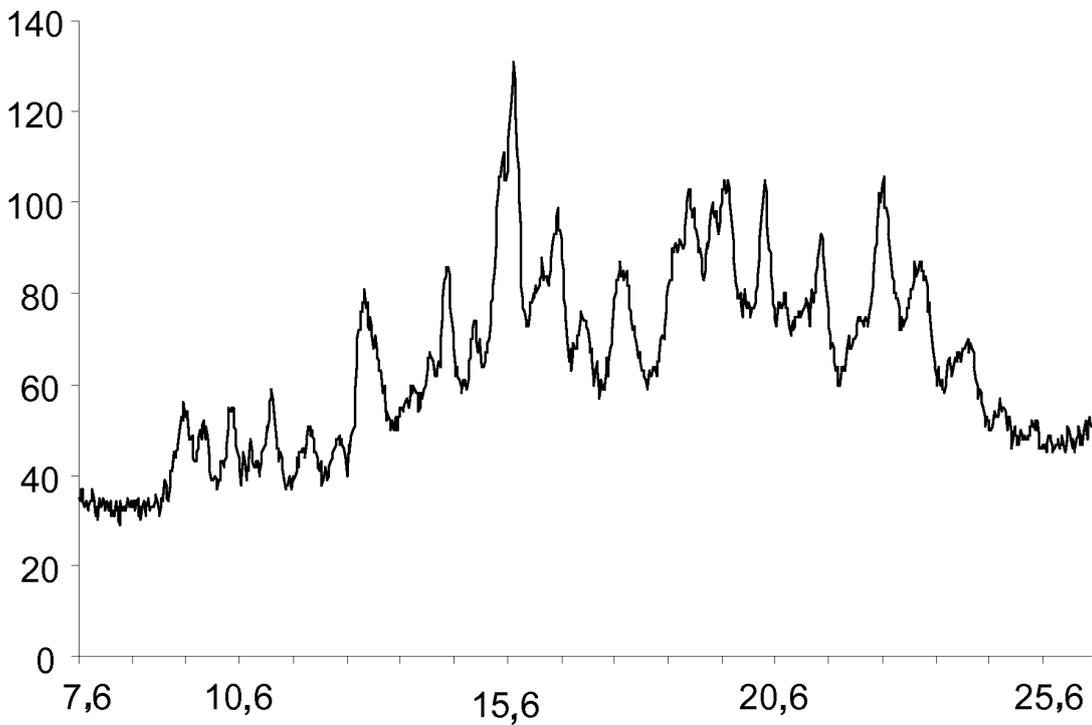


Figura 11

