

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 004 333**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/40** (2006.01)  
**A61K 31/50** (2006.01)  
**A61K 31/5025** (2006.01)  
**C07D 487/00** (2006.01)  
**C07D 487/02** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 5/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.10.2018** **PCT/US2018/056484**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2019** **WO19079578**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2018** **E 18867844 (5)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2024** **EP 3697410**

54 Título: **Derivados del bencimidazol y sus usos**

30 Prioridad:

**19.10.2017 US 201762574465 P**  
**14.05.2018 US 201862671090 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.03.2025**

73 Titular/es:

**TEIJIN PHARMA LIMITED (100.00%)**  
**2-1, Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku**  
**Tokyo 100-0013, JP**

72 Inventor/es:

**BARTBERGER, MICHAEL D.;**  
**CHAKKA, NAGASREE;**  
**GAO, HUA;**  
**GUZMAN-PEREZ, ANGEL;**  
**HORNE, DANIEL B.;**  
**HUA, ZIHAO;**  
**KIEFFER, MADELEINE;**  
**LIN, DANIEL C. H.;**  
**MILGRAM, BENJAMIN CHARLES;**  
**PANTELEEV, JANE;**  
**SCHENKEL, LAURIE;**  
**STELLWAGEN, JOHN;**  
**WEISS, MATTHEW;**  
**WHITE, RYAN D. y**  
**ZHAO, WEI**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 3 004 333 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

## Derivados del bencimidazol y sus usos

La presente invención se refiere en general a proteínas del Canal Canónico Potencial del Receptor Transitorio (TRPC), y más particularmente a inhibidores de la actividad de la proteína del canal 6 Potencial del Receptor Transitorio (TRPC6), a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos inhibidores y a métodos de utilización de dichos inhibidores.

## Antecedentes de la invención

El canal TRPC6, un miembro de la familia del receptor potencial Transitorio (TRP), que es un canal permeable a cationes no selectivo, se activa por diacilglicerol y similares producidos por la activación de la fosfolipasa C y ejerce efectos fisiológicos y patofisiológicos. TRPC6 tiene efectos tales como hipertrofia y fibrosis patológicas cardíacas, progresión del daño miocárdico en la distrofia muscular, vasoconstricción pulmonar aguda, progresión patológica en la hipertensión pulmonar crónica inducida por hipoxia, respuesta alérgica de las vías respiratorias, migración de células tales como neutrófilos, aumento de la permeabilidad de las células endoteliales en la inflamación, aplanamiento patológico de los podocitos y progresión de la lesión glomerular, y proliferación o infiltración de tumores malignos, y se distribuye de forma diversa en el cerebro, corazón, pulmones, riñones, placenta, ovarios, bazo y similares (véase, por ejemplo, J. Clin. Invest. 116:3114-3126, 2006; Dev. Cell. 23:705-715, 2012; Circ. Res. 114:823-832, 2014; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:19093-19098, 2006; J. Cardiovasc. Pharmacol. 57:140-147, 2011; Hypertension 63:173-80, 2014; Clin. Exp. Allergy 38:1548-1558, 2008; Acta. Physiol. 195:3-11, 2009; J. Exp. Med. 209:1953-1968, 2011; Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 33:2121-2129, 2013; PLoS ONE 5: e12859, 2010; Expert. Opin. Ther. Targets. 14:513-27, 2010; y BMC Cancer 13:116, 2013). En la glomeruloesclerosis segmentaria focal familiar (FSGS), se han identificado mutantes de ganancia de función de TRPC6, y en pacientes con síndrome nefrótico resistente a esteroides o hipertensión arterial pulmonar idiopática, se ha identificado un polimorfismo de un solo nucleótido en la región promotora que aumenta la expresión de ARNm de TRPC6 (véase por ejemplo: Pediatr Res. 2013 Nov;74(5):511-6 y Circulation. 2009 May 5;119(17):2313-2322). Por lo tanto, se considera que la hiperfunción y el aumento de la expresión de TRPC6 contribuyen a la progresión patológica del síndrome nefrótico, la hipertensión pulmonar y similares (véase, por ejemplo, Science 308:1801-1804, 2005; Nat. Genet. 37:739-744, 2005; PLoS One 4: e7771, 2009; Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 6:1139-1148, 2011; Mol. Biol. Cell. 22:1824-1835, 2011; BMC Nephrol. 14:104, 2013; Pediatr. Res. 74:511-516, 2013; y Nephrol. Dial. Transplant. 28:1830-1838, 2013). Además, se ha informado de una mayor expresión de TRPC6 en el síndrome nefrótico de cambios mínimos, nefropatía membranosa y nefropatía diabética (véase, por ejemplo, Circulation 119:2313-2322, 2009; J. Am. Soc. Nephrol. 18:29-36, 2007; y Nephrol. Dial. Transplant. 27:921-929, 2012). El documento EP2368876 divulga aminoindanos para tratar enfermedades asociadas con TRPC6.

Se necesitan nuevos enfoques para modular la actividad de TRPC6 y más particularmente inhibir la actividad de TRPC6 en la prevención y/o tratamiento del síndrome nefrótico, enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulopatía colapsante, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía por IGA, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, septicemia, hipertensión pulmonar, trastorno pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) insuficiencia cardíaca, apoplejía, tumor maligno, y distrofia muscular. Sigue subsistiendo la necesidad de agentes que aprovechen diferentes mecanismos de acción y puedan tener mejores resultados en términos de alivio de los síntomas, seguridad y mortalidad del paciente, tanto a corto como a largo plazo.

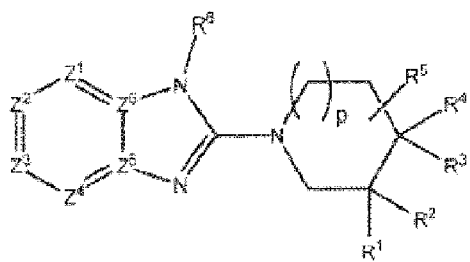
## Resumen de la invención

El alcance de la protección no incluirá ningún método de tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal, incluso si dicha materia objeto se divulga o implica en el presente documento.

La presente invención proporciona compuestos que inhiben las proteínas TRPC, y más específicamente inhiben las proteínas TRPC6. La presente invención proporciona, en un aspecto, compuestos de bencimidazol que inhiben la actividad de TRPC6. La inhibición de la actividad de TRPC6 puede ser particularmente deseable en el tratamiento o prevención de una variedad de enfermedades, que incluyen el síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis segmentaria focal, nefropatía membranosa, nefropatía diabética, insuficiencia cardíaca, apoplejía, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) e insuficiencia renal aguda.

La invención proporciona, en un aspecto, compuestos de bencimidazol sustituidos que modulan la actividad de TRPC6. Preferiblemente, los compuestos de bencimidazol sustituidos de la invención son inhibidores de TRPC6.

Los compuestos de bencimidazol sustituidos de la invención, son compuestos y sales de acuerdo con la Fórmula (I);



También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de Fórmula (I) o subfórmulas de la misma. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la invención son adecuadas para uso en el tratamiento de enfermedades moduladas por la actividad de TRPC6. En ciertos aspectos, las composiciones farmacéuticas de la invención son adecuadas para uso en el tratamiento de, por ejemplo, el tratamiento de síndrome nefrótico, enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulopatía colapsante, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía por IGA, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, septicemia, hipertensión pulmonar, trastorno pulmonar agudo, insuficiencia cardíaca, apoplejía, tumor maligno o distrofia muscular.

También se proporciona una composición farmacéutica empacada, que comprende una composición farmacéutica que comprende un excipiente, portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de fórmula (I) o subfórmulas del mismo, e instrucciones para utilizar la composición para tratar a un paciente que padece de una enfermedad mediada por la actividad de TRPC6 o más particularmente para tratar a un paciente que padece de síndrome nefrótico, enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulopatía colapsante, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía por IGA, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, septicemia, hipertensión pulmonar, trastorno pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) insuficiencia cardíaca, apoplejía, tumor maligno o distrofia muscular. En ciertos casos, el paciente padece de síndrome nefrótico, nefropatía membranosa, e insuficiencia renal aguda.

También se proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad en un mamífero, cuyo método comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o subfórmulas del mismo o una composición farmacéutica que comprende un excipiente, portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de fórmula (I) o subfórmulas del mismo.

También se proporciona un método para modular la actividad de TRPC6 en un mamífero, cuyo método comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o subfórmulas del mismo o una composición farmacéutica que comprende un excipiente, portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de fórmula (I) o subfórmulas del mismo. Otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por TRPC6, el método comprende administrar un inhibidor de TRPC6 de la invención a un paciente que necesita terapia. En ciertas realizaciones, la enfermedad o trastorno mediado por TRPC6 se selecciona de síndrome nefrótico, enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulopatía colapsante, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía por IGA, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, septicemia, hipertensión pulmonar, trastorno pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), insuficiencia cardíaca, apoplejía, tumor maligno o distrofia muscular. En ciertos casos, el paciente padece de síndrome nefrótico, nefropatía membranosa, e insuficiencia renal aguda.

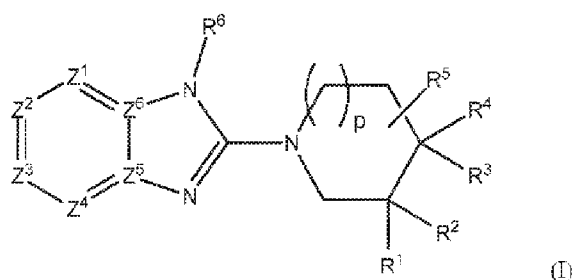
También se proporciona el uso, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad mediada por la actividad de TRPC6, de al menos un compuesto de fórmula I o subfórmulas del mismo.

Otros aspectos y realizaciones serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción detallada.

#### Descripción detallada de la invención

La invención se refiere en general a compuestos de Fórmula I y sales y tautómeros de los mismos que inhiben la actividad de la proteína TRPC y más particularmente inhiben la actividad de la proteína TRPC6. En particular, la invención se refiere a compuestos que inhiben selectivamente la actividad de la proteína TRPC6.

En una primera realización, la invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la Fórmula I:



En la que

p es 0 o 1;

5 cuando p es 0, entonces R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o hidroxilo; R<sup>2</sup> es amino o aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>3</sup> es hidrógeno; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo; o

cuando p es 0, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>, tomados en combinación, forman un anillo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> fusionado o un anillo heterociclo de 4 a 6 miembros fusionado que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O o S, cuyo cicloalquilo o heterociclo se sustituye opcionalmente con amino; R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y R<sup>4</sup> es hidrógeno; o

10 cuando p es 1, entonces R<sup>1</sup> es NHR<sup>1a</sup>; R<sup>1a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S; R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o hidroxilo; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halógeno; o

15 cuando p es 0 o 1, entonces CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, tomados en combinación, forman un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros espirocíclico; R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o hidroxilo; y R<sup>4</sup> es hidrógeno o halógeno; o

20 cuando p es 1, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>, tomados en combinación, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros fusionado o un carbociclo de 3 a 7 miembros fusionado, cuyo heterociclo comprende un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente 0 o 1 heteroátomos en el anillo adicionales seleccionados de N, O y S, y cuyo carbociclo se sustituye con amino; y R<sup>2</sup> es hidrógeno; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno o hidroxilo;

R<sup>5</sup> representa 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>6</sup> es -(CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)-A; o

25 R<sup>6</sup> es una lactama de 4 a 7 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, heterociclo de 4 a 7 miembros que tiene 1 átomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0 o 1 átomos de N en el anillo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0 o 1 átomo de nitrógeno en el anillo adicional, en el que el grupo heteroarilo, heterociclo o fenilo opcionalmente se sustituye con 0, 1 o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o halógeno; o

30 R<sup>6</sup> es un carbociclo bicíclico de 9 o 10 miembros parcialmente insaturado, que se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)NH<sub>2</sub> y C(O)NHalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

35 A es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo heteroarilo comprende un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales, cuyo heteroarilo se sustituye opcionalmente con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales, en los que el sustituyente heteroarilo o fenilo opcional se sustituye además con 0, 1 o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

40 A es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cianoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>2</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, hidroxilo, ciano, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales cuyo heteroarilo se sustituye además con 0, 1 o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o



A es C(O)OR<sup>9</sup> o C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; o

A es un grupo biciclo aromático o parcialmente insaturado de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 heteroátomos en el anillo adicionales seleccionados de N, O o S, cuyo biciclo se sustituye con 0, 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OH o C(O)Nhalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>A</sup> se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>, tomado en combinación, forma un azaciclo de 4 a 7 miembros que se sustituye opcionalmente con 0, 1, o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

10 R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o amino;

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, tomados en combinación forman un grupo cicloalcanodiilo de 3 a 6 miembros;

15 R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R<sup>9A</sup> en el que r es 0 o 1 y R<sup>9A</sup> es fenilo, heterociclo de 4 a 7 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S, cuyo azufre en el anillo se puede oxidar opcionalmente, y 0 o 1 átomos de N en el anillo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1, o 2 átomos de N en el anillo, cuyo fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con 0, 1 o 2 halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

20 R<sup>10</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o heterociclo de 5 o 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O y S, cuyo azufre se oxida opcionalmente, y cuyo heterociclo se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno, cuyo heterociclo tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S, cuyo azufre se puede oxidar opcionalmente, y en el que cada alquilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente con ciano, halógeno, hidroxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>q</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclo de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales y donde cada heterociclo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con 0, 1, o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

30 NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, tomados en combinación, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de N, O o S, cuyo azufre en el anillo se puede oxidar opcionalmente, cuyo heterociclo se sustituye opcionalmente con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, hidroxi, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, S(O)<sub>q</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>S(O)<sub>q</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CO<sub>2</sub>H, C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)Oalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>15</sup>)C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o C(O)N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, fenilo, heterociclo de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O S o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales y donde cada heterociclo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con 0, 1, o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

40 q es 0, 1 o 2;

Z<sup>1</sup> es N o CR<sup>11</sup>;

Z<sup>2</sup> es N o CR<sup>12</sup>;

Z<sup>3</sup> es N o CR<sup>13</sup>;

Z<sup>4</sup> es N o CR<sup>14</sup>;

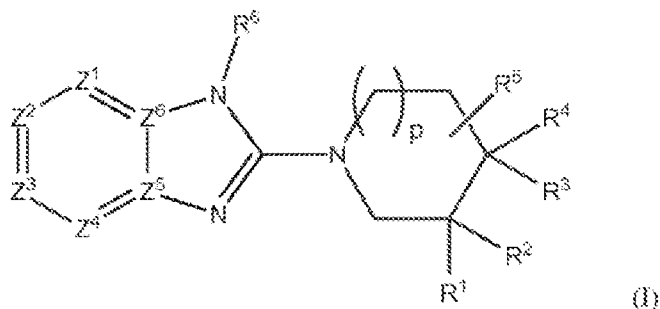
45 Z<sup>5</sup> y Z<sup>6</sup> son cada uno independientemente N o C;

en el que 0, 1 o 2 de Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup> y Z<sup>6</sup> son N;

50 cada uno de R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, ciano, SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, y heterociclo de 5 o 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O y S, cuyo heterociclo se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; y

R<sup>15</sup> se selecciona en cada ocurrencia de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub> tomados en combinación forman un azaciclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 0, 1 o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; con la condición de que los compuestos de Fórmula 1 no incluyen 1-[7-fluoro-6-metoxi-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-benzimidazol-2-il]-3-piperidinamina.

- 5 En una segunda realización de la invención, se proporcionan compuestos y sales de acuerdo con la Fórmula I que generalmente se representan por la estructura:



En la que

p es 0 o 1;

- 10 cuando p es 0, entonces R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o hidroxi; R<sup>2</sup> es amino o aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>3</sup> es hidrógeno; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo; o

cuando p es 0, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>, tomados en combinación, forman un anillo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> fusionado o un anillo heterociclo de 4 a 6 miembros fusionado que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O o S, cuyo cicloalquilo o heterociclo se sustituye opcionalmente con amino; R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y R<sup>4</sup> es hidrógeno; o

- 15 cuando p es 1, entonces R<sup>1</sup> es NHR<sup>1a</sup>; R<sup>1a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S; R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o hidroxi; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halógeno; o

- 20 cuando p es 0 o 1, entonces C(NHR<sup>1a</sup>)R<sup>2</sup>, tomados en combinación, forman un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros espirocíclico; R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o hidroxi; y R<sup>4</sup> es hidrógeno o halógeno; o

cuando p es 1, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>, tomados en combinación, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros fusionado o un carbociclo de 3 a 7 miembros fusionado, cuyo heterociclo comprende un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente 0 o 1 heteroátomos en el anillo adicionales seleccionados de N, O y S, y cuyo carbociclo se sustituye con amino; y R<sup>2</sup> es hidrógeno; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno o hidroxi;

- 25

R<sup>5</sup> representa 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>6</sup> es -(CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)-A; o

- 30 R<sup>6</sup> es una lactama de 4 a 7 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0 o 1 átomo de nitrógeno en el anillo adicional, en el que el grupo heteroarilo o fenilo opcionalmente se sustituye con 0, 1 o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o halógeno; o

- 35

R<sup>6</sup> es un carbociclo bicíclico de 9 o 10 miembros parcialmente insaturado, que se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)NH<sub>2</sub> y C(O)NHalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

A es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo heteroarilo comprende un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales, cuyo heteroarilo se sustituye opcionalmente con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos

- 40

de nitrógeno en el anillo adicionales, en los que el sustituyente heteroarilo o fenilo opcional se sustituye además con 0, 1 o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

A es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cianoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>q</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, hidroxi, ciano, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales cuyo heteroarilo se sustituye además con 0, 1 o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

A es C(O)OR<sup>9</sup> o C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; o

- 10 A es un grupo biciclo aromático o parcialmente insaturado de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 heteroátomos en el anillo adicionales seleccionados de N, O o S, cuyo biciclo se sustituye con 0, 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OH o C(O)NHalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

- 15 R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o amino;

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, tomados en combinación forman un grupo cicloalcanodiilo de 3 a 6 miembros;

R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o ciano alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

- 20 R<sup>10</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o heterociclo de 4 a 7 miembros, cuyo heterociclo tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S, cuyo azufre se puede oxidar opcionalmente, y en el que cada alquilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente con ciano, halógeno, hidroxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>q</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclo de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales; o

- 25 NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, tomados en combinación, forman un heterociclo de 4 a 9 miembros monocíclico o bicíclico que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de N, O o S, cuyo azufre en el anillo se puede oxidar opcionalmente, cuyo heterociclo se sustituye opcionalmente con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, hidroxi, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>q</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CO<sub>2</sub>H, C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C(O)NH<sub>2</sub>;

- 30 q es 0, 1 o 2;

Z<sup>1</sup> es N o CR<sup>11</sup>;

Z<sup>2</sup> es N o CR<sup>12</sup>;

Z<sup>3</sup> es N o CR<sup>13</sup>;

Z<sup>4</sup> es N o CR<sup>14</sup>;

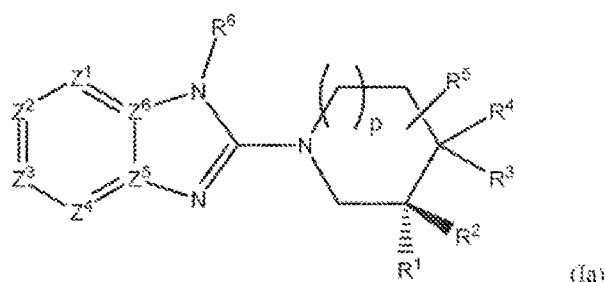
- 35 Z<sup>5</sup> y Z<sup>6</sup> son cada uno independientemente N o C;

en el que 0, 1 o 2 de Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup> y Z<sup>6</sup> son N;

cada uno de R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, ciano, SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, y heterociclo de 5 o 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O y S, cuyo heterociclo se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; y con la condición de que los compuestos de Fórmula I no incluyen 1-[7-fluoro-6-metoxi-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-benzimidazol-2-il]-3-piperidinamina.

- 45 La condición se presenta en la primera realización para excluir y rechazar específicamente el compuesto identificado que está indexado como Número CAS 1014407-24-9.

En ciertos aspectos de la primera o segunda realización, los compuestos de Fórmula I incluyen compuestos de Fórmula Ia:



Donde las variables p, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup> y Z<sup>6</sup> son como se define en la primera o segunda realización.

5 En una tercera realización, la invención proporciona compuestos de la primera o segunda realización en la que p es 0; R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o hidroxilo; R<sup>2</sup> es aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno.

En una cuarta realización, la invención proporciona compuestos de la primera o segunda realización en la que p es 0; R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>, tomados en combinación, forman un anillo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> fusionado o un anillo azaciclo de 4 a 6 miembros fusionado, cuyo cicloalquilo o azaciclo se sustituye opcionalmente con amino; y R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno.

10 En una quinta realización, la invención proporciona compuestos de la cuarta realización en la que R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> tomados en combinación, forman una pirrolidina fusionada; y R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno.

15 En una sexta realización, la invención proporciona compuestos de la primera o segunda realización en la que p es 1, R<sup>1</sup> es NHR<sup>1a</sup>; R<sup>1a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S; R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o hidroxilo; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

20 En una séptima realización, la invención proporciona compuestos de la sexta realización en la que R<sup>1</sup> es NHR<sup>1a</sup>; R<sup>1a</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo; R<sup>2</sup> es hidrógeno o metilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, o hidroxilo; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno, metilo o etilo. En ciertos aspectos de la séptima realización, se proporcionan los compuestos en los que R<sup>1a</sup> es hidrógeno o metilo; R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno, metilo o etilo.

En una octava realización, la invención proporciona compuestos de la sexta o séptima realización en la que R<sup>1</sup> es NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> es hidrógeno; R<sup>3</sup> es hidrógeno, flúor, metilo, o hidroxilo; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, flúor o metilo.

25 En una novena realización, la invención proporciona compuestos de la primera o segunda realización en la que p es 1; CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, tomados en combinación, forman un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros espirocíclico; R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo; y R<sup>4</sup> es hidrógeno o halógeno.

En una décima realización, la invención proporciona compuestos de la primera o segunda realización en la que p es 1; R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>, tomados en combinación, forman un carbociclo de 4 o 5 miembros fusionado sustituido con amino; y R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno.

30 En una undécima realización, la invención proporciona compuestos de una cualquiera de la primera a décima realizaciones en la que R<sup>5</sup> representa 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En una duodécima realización, la invención proporciona compuestos de la undécima realización en la que R<sup>5</sup> representa hidrógeno.

35 En una decimotercera realización, la invención proporciona compuestos de una cualquiera de la primera a la duodécima realización en la que donde R<sup>6</sup> es -(CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)-A.

En una decimocuarta realización, la invención proporciona compuestos de la decimotercera realización en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, metilo o etilo; R<sup>8</sup> es hidrógeno, o CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, tomados en combinación forman un grupo ciclopropandiilo.

40 En una decimoquinta realización, la invención proporciona compuestos de la decimotercera o decimocuarta realización en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno o metilo; y R<sup>8</sup> es hidrógeno.

En una decimosexta realización, la invención proporciona compuestos de una cualquiera de la decimotercera a decimoquinta realización en la que A es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo heteroarilo comprende un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales, cuyo heteroarilo se sustituye opcionalmente con 0, 1, o 2 grupos independientemente seleccionados de halógeno,

ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)Nhalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales, en los que el sustituyente heteroarilo o fenilo opcional se sustituye además con 0, 1 o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

- 5 En una decimoséptima realización, la invención proporciona compuestos de la decimosexta realización en la que A es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, o pirazin-2-ilo, cada uno de los cuales se sustituye con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)Nhalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo o heteroarilo de 5 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales, en los que el sustituyente heteroarilo o fenilo opcional se sustituye además con 0, 1 o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

- 10 En una decimotercera realización, la invención proporciona compuestos de una cualquiera de la decimotercera a decimoquinta realización en la que A es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, ciano, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales cuyo heteroarilo se sustituye además con 0, 1 o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

- 15 En una decimonovena realización, la invención proporciona compuestos de la decimotercera realización en la que A es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, ciano, o heteroarilo de 5 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales, y en los que el grupo fenilo opcionalmente se sustituye además con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

- 20 En una vigésima realización, la invención proporciona compuestos de la decimotercera o decimonovena realización en la que A es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo o ciano.

En una vigésima primera realización, la invención proporciona compuestos de una cualquiera de la decimotercera a decimoquinta realización en la que A es C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> es hidrógeno, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

- 30 R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o heterociclo de 4 a 7 miembros, cuyo heterociclo tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S, cuyo azufre se puede oxidar opcionalmente, y en el que cada alquilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente con ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>q</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

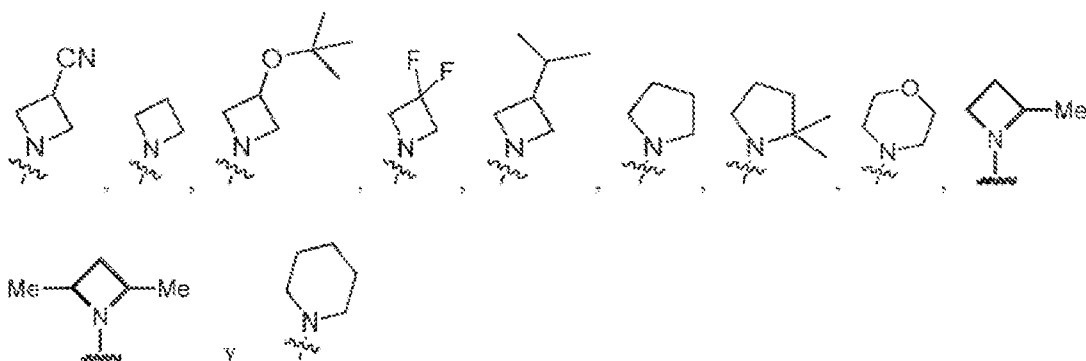
- 35 NR<sup>3</sup>R<sup>10</sup>, tomados en combinación, forman un azaciclo de 4 a 9 miembros monocíclico o bicíclico que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de N, O o S, cuyo azufre en el anillo se puede oxidar opcionalmente, cuyo azaciclo se sustituye opcionalmente con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>2</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CO<sub>2</sub>H, C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C(O)NH<sub>2</sub>.

En una vigésima segunda realización, la invención proporciona compuestos de la vigésima primera realización en la que R<sup>9</sup> es hidrógeno, metilo o etilo; y

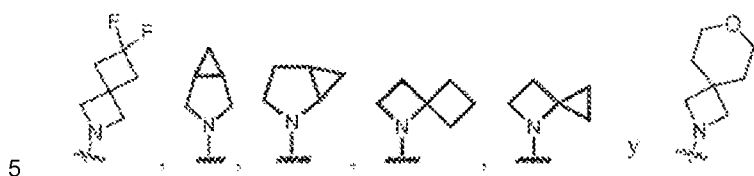
- 40 R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en el que cada alquilo se sustituye opcionalmente con ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o S(O)<sub>q</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

- 45 En una vigésima tercera realización, la invención proporciona compuestos de la vigésima primera realización en la que NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, tomados en combinación, forman un azaciclo monocíclico de 4 a 6 miembros o un azaciclo bicíclico de 7 a 9 miembros, cada uno de los cuales tiene un átomo de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de N, O o S, cuyo azufre en el anillo se puede oxidar opcionalmente, en el que cada azaciclo se sustituye opcionalmente con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>2</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CO<sub>2</sub>H, C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C(O)NH<sub>2</sub>.

- 50 En una vigésima cuarta realización, la invención proporciona compuestos de la vigésima tercera realización en la que el azacilo monocíclico de 4 a 6 miembros se selecciona del grupo que consiste en:

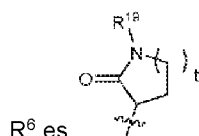


En una vigésima quinta realización, la invención proporciona compuestos de la vigésima tercera realización en la que el azacilo bicíclico de 7 a 9 miembros se selecciona del grupo que consiste en:



En una vigésima sexta realización, la invención proporciona compuestos de una cualquiera de la primera a duodécima realización en la que  $R^6$  es un 2-oxo-pirolidin-3-ilo o 2-oxo-piperidin-3-ilo cada uno de los cuales se sustituye en el nitrógeno con alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , haloalcoxi  $C_1-C_6$ , hidroxialquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ alquilo  $C_1-C_6$ , fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0 o 1 átomo de nitrógeno en el anillo adicional, en el que el grupo heteroarilo o fenilo opcionalmente se sustituye con 0, 1 o 2 alquilo  $C_1-C_6$  o halógeno.

En una vigésima séptima realización, la invención proporciona compuestos de la vigésima sexta realización en la que



En la que  $t$  es 1 o 2; y

$R^{19}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , fenilo sustituido con 0, 1 o 2 halógeno.

En una vigésima octava realización, la invención proporciona compuestos de una cualquiera de la primera a vigésima séptima realización en la que  $Z^1$  es  $CR^{11}$ ;

$Z^2$  es  $CR^{12}$ ;

20  $Z^3$  es  $CR^{13}$ ;

$Z^4$  es N o  $CR^{14}$ ;

$Z^5$  y  $Z^6$  son cada uno C;

$R^{11}$  es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo  $C_1-C_4$ ;

25  $R^{12}$  y  $R^{13}$  cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$  o heterociclo de 5 o 6 miembros saturado de 5 miembros, parcialmente insaturado o aromático que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O y S; y

$R^{14}$  es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo  $C_1-C_4$ .

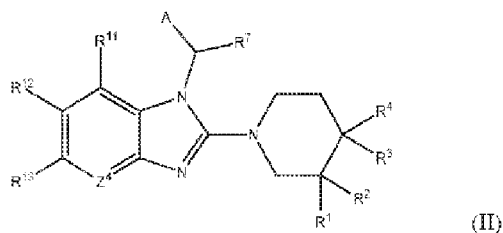
30 En ciertos aspectos de la vigésima octava realización, se proporcionan compuestos en los que  $R^{11}$  es hidrógeno.

En ciertos otros aspectos de la vigésima octava realización, se proporcionan compuestos en los que  $R^{14}$  es hidrógeno, flúor, cloro, metilo o ciano. En ciertos aspectos de la vigésima octava realización, se proporcionan

compuestos en los que  $R^{12}$  y  $R^{13}$  cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, ciano, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , y haloalcoxi  $C_1-C_4$ .

- En todavía otros aspectos la vigésima octava realización, se proporcionan compuestos en los que  $R^{11}$  es hidrógeno;  $R^{14}$  es hidrógeno, flúor, cloro, metilo o ciano; y  $R^{12}$  y  $R^{13}$  cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, metoxi, etoxi, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, y trifluorometoxi.

En una vigésima novena realización, la invención proporciona compuestos de la primera o segunda realización que incluyen compuestos de la Fórmula II:



- 10 En la que

$R^1$  es  $NHR^{1a}$ ;

$R^{1a}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$  o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S;

$R^2$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ;

- 15  $R^3$  es hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , o hidroxilo;

$R^4$  es hidrógeno o halógeno;

$R^7$  es hidrógeno, metilo o etilo;

A es  $C(O)NR^9R^{10}$ ; o

- 20 A es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo heteroarilo comprende un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales, cuyo heteroarilo se sustituye opcionalmente con 0, 1, o 2 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , haloalcoxi  $C_1-C_6$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)N$ halquilo  $C_1-C_6$ , fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales, en los que el sustituyente heteroarilo o fenilo opcional se sustituye además con 0, 1 o 2 alquilo  $C_1-C_6$ ; o

- 25 A es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ , hidroxilo, ciano, o heteroarilo de 5 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales, y en el que el grupo fenilo opcionalmente se sustituye además con halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$  o haloalcoxi  $C_1-C_4$ .

$R^9$  es hidrógeno, o alquilo  $C_1-C_4$ ;

- 30  $R^{10}$  es alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$  o heterociclo de 4 a 7 miembros, cuyo heterociclo tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S, cuyo azufre se puede oxidar opcionalmente, y en el que cada alquilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente con ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_6$ ,  $S(O)_q$ alquilo  $C_1-C_6$ ; o

- 35  $NR^9R^{10}$ , tomados en combinación, forman un azaciclo de 4 a 9 miembros monocíclico o bicíclico que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de N, O o S, cuyo azufre en el anillo se puede oxidar opcionalmente, cuyo azaciclo se sustituye opcionalmente con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo  $C_1-C_6$ , halo alquilo  $C_1-C_6$ , hidroxialquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ ,  $S(O)_2$ alquilo  $C_1-C_6$ ,  $CO_2H$ ,  $C(O)$ alquilo  $C_1-C_6$ , o  $C(O)NH_2$ ;

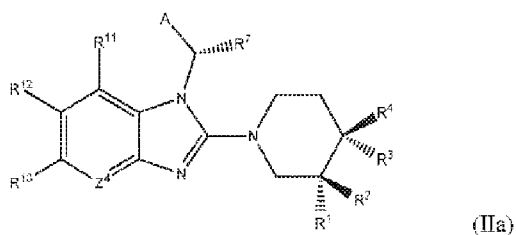
$Z^4$  es  $CR^{14}$  o N;

$R^{11}$  es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo  $C_1-C_4$ ;

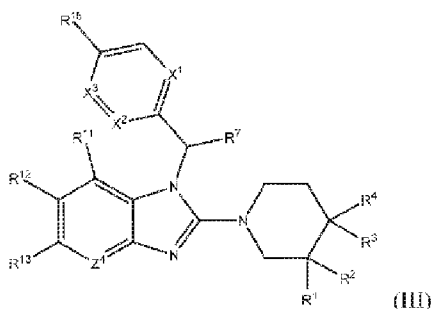
$R^{12}$  y  $R^{13}$  cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$  o heterociclo de 5 o 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O y S; y

5  $R^{14}$  es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo  $C_1-C_4$ .

En ciertos aspectos de la vigésima novena realización, los compuestos de la Fórmula (II) incluyen compuestos de la Fórmula (IIa):



10 En una trigésima realización, la invención proporciona compuestos de la vigésima novena realización que incluyen compuestos de la Fórmula III:



En la que

$X^1$  es  $CR^{16}$  o N;

$X^2$  es  $CR^{17}$  o N;

15  $X^3$  es  $CR^{18}$  o N;

$Z^4$  es N o  $CR^{14}$ ;

$R^1$  es  $NHR^{1a}$ ;

$R^{1a}$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ;

$R^2$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ;

20  $R^3$  es hidrógeno o halógeno;

$R^4$  es hidrógeno o halógeno;

$R^7$  es hidrógeno, metilo o etilo;

$R^{11}$  es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo  $C_1-C_4$ ;

25  $R^{12}$  y  $R^{13}$  cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , o haloalcoxi  $C_1-C_4$ ;

$R^{14}$  es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo  $C_1-C_4$ ;

$R^{15}$  es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH$ (alquilo  $C_1-C_4$ ) o heteroarilo de 5 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales;

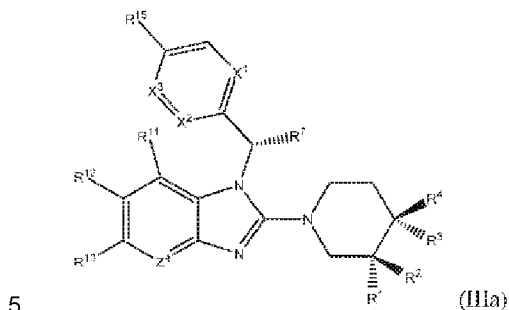
30  $R^{16}$  es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$  o haloalcoxi  $C_1-C_4$ ;

$R^{17}$  es hidrógeno o halógeno; y

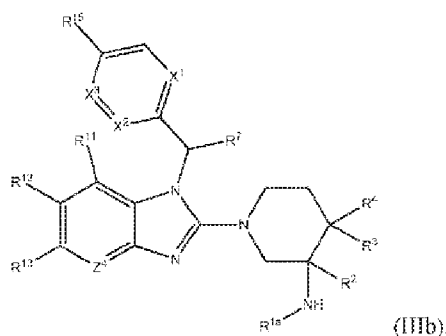


$R^{18}$  es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$  o haloalcoxi  $C_1-C_4$ , en el que al menos uno de  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  o  $R^{18}$  no es hidrógeno.

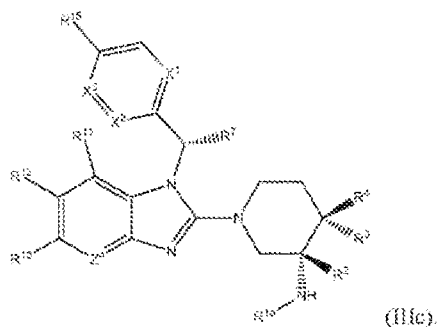
En ciertos aspectos de la trigésima realización, los compuestos de la Fórmula (III) incluyen compuestos de la Fórmula (IIIa):



En ciertos otros aspectos de la trigésima realización, los compuestos de la Fórmula (III) incluyen compuestos de la Fórmula (IIIb):

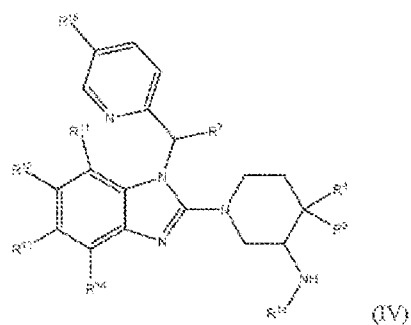


10 En ciertos otros aspectos de la trigésima realización, los compuestos de la Fórmula (IIIb) incluyen compuestos de la Fórmula (IIIc):



En una trigésima primera realización, la invención proporciona compuestos de la vigésima novena o trigésima realización en la que  $R^2$  es hidrógeno,  $R^7$  es hidrógeno o metilo; y  $Z^4$  es  $CR^{14}$ .

15 En una trigésima segunda realización, la invención proporciona compuestos de la vigésima novena realización que incluyen compuestos de la Fórmula (IV):



En la que:

R<sup>1a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o halógeno;

5 R<sup>7</sup> es hidrógeno, metilo o etilo;

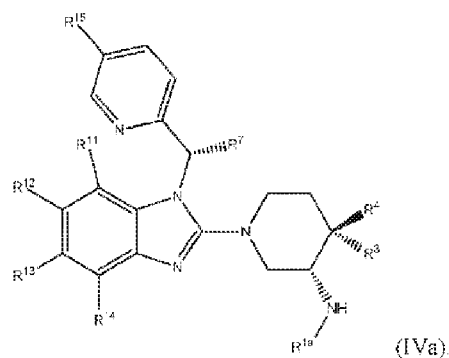
R<sup>11</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

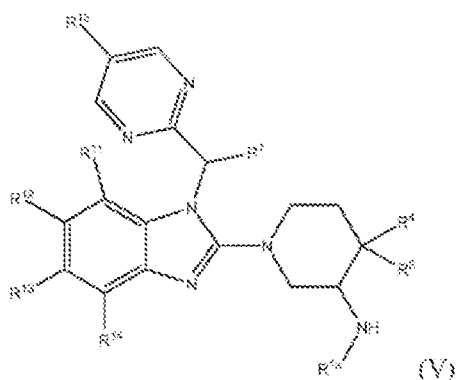
R<sup>14</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

10 R<sup>15</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, o C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En ciertos aspectos de la trigésima segunda realización, los compuestos de la Fórmula (IV) incluyen compuestos de la Fórmula (IVa):



15 En una trigésima tercera realización, la invención proporciona compuestos de la vigésima novena realización que incluyen compuestos de la Fórmula (V):



En la que:

R<sup>1a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

20 R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, metilo o etilo;

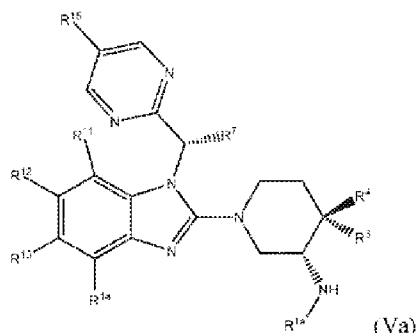
R<sup>11</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

25 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

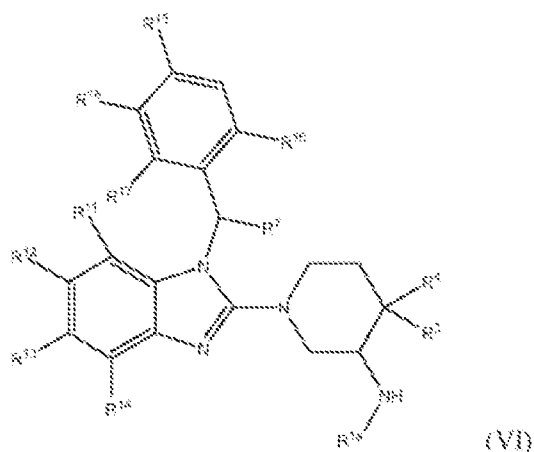
R<sup>14</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

R<sup>15</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, o C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

5 En ciertos aspectos de la trigésima tercera realización, los compuestos de la Fórmula (V) incluyen compuestos de la Fórmula (Va):



En una trigésima cuarta realización, la invención proporciona compuestos de la vigésima novena realización que incluyen compuestos de la Fórmula (VI):



10 En la que

R<sup>1a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, metilo o etilo;

15 R<sup>11</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>14</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

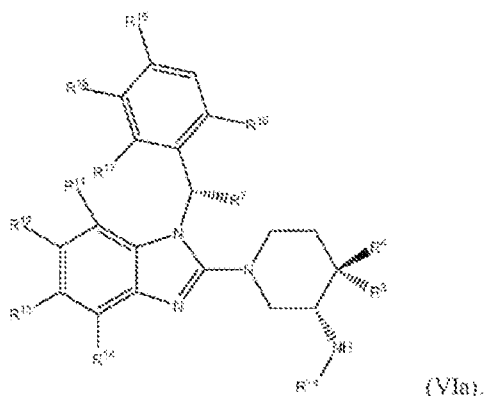
20 R<sup>15</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o heteroarilo de 5 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2, átomos de nitrógeno en el anillo adicionales;

R<sup>16</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

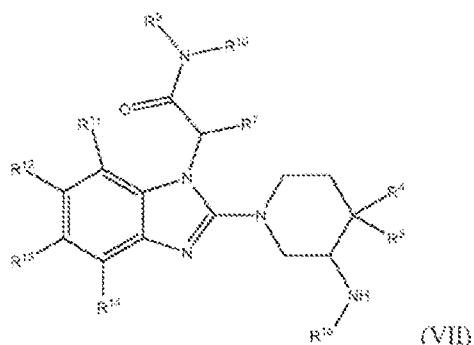
R<sup>17</sup> es hidrógeno o halógeno; y

25 R<sup>18</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el que al menos uno de R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> o R<sup>18</sup> no es hidrógeno.

En ciertos aspectos de la trigésima cuarta realización, los compuestos de la Fórmula (VI) incluyen compuestos de la Fórmula (VIa):



5 En una trigésima quinta realización, la invención proporciona compuestos de la vigésima novena realización que incluyen compuestos de la Fórmula (VII):



En la que

R<sup>1a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

10 R<sup>4</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, metilo o etilo;

R<sup>9</sup> es hidrógeno, metilo o etilo;

R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en el que cada alquilo se sustituye opcionalmente con ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o S(O)<sub>q</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

15 NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, tomados en combinación, forman un azaciclo monocíclico de 4 a 6 miembros o un azaciclo bicíclico de 7 a 9 miembros, cada uno de los cuales tiene un átomo de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de N, O o S, cuyo azufre en el anillo se puede oxidar opcionalmente, en el que cada azaciclo se sustituye opcionalmente con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>2</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CO<sub>2</sub>H, C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C(O)NH<sub>2</sub>;

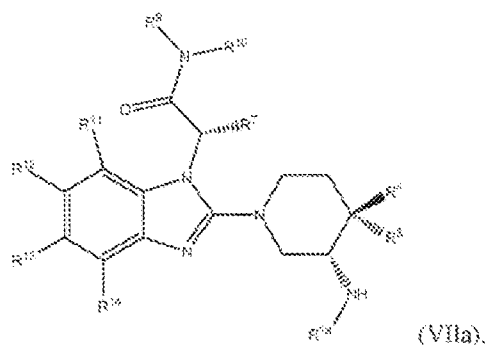
20

R<sup>11</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

R<sup>14</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

25 En ciertos aspectos de la trigésima quinta realización, los compuestos de la Fórmula (VII) incluyen compuestos de la Fórmula (VIIa):



En una trigésima sexta realización, la invención proporciona compuestos de una cualquiera de la vigésima novena a trigésima quinta realización en la que  $R^{13}$  es hidrógeno.

- 5 En una trigésima séptima realización, la invención proporciona compuestos de una cualquiera de la trigésima primera a trigésima quinta realización en la que  $R^{1a}$  es hidrógeno o metilo;  $R^3$  es hidrógeno o flúor; y  $R^4$  es hidrógeno o flúor.

En una trigésima octava realización, la invención proporciona compuestos de la primera o segunda realización en la que el compuesto se menciona en la Tabla A a continuación.

TABLA A

- |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 | (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;<br>(S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;<br>(S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;<br>6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;<br>6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;                                                                     |
| 15 | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;<br>6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;<br>6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;<br>6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;<br>(R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;                              |
| 20 | 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo;<br>(R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;<br>(R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;<br>6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;<br>6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo; |
| 25 | 6-((2-((3S,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;<br>(S)-6-((2-(5-amino-3,3-difluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;<br>2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo;<br>6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;                                                                                                                            |
| 30 | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;<br>6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3aR,7aR)-hexahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3aR,7aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 5 6-((2-((3aS,7aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3aS,7aR)-hexahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- (R)-6-((2-(1,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- (S)-6-((2-(1,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- (3R,4R)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-(metilsulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 10 (3R,4R)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5-(metilsulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo;
- (3R,4R)-1-(5,7-difluoro-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(4,6-difluoro-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 15 (3R,4R)-1-(5,7-difluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(4,6-difluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo;
- 20 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- (3R,4S)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4S)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (R)-2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 25 (R)-2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- ((3R,4R)-1-(1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo;
- Clorhidrato de (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 30 Clorhidrato de (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Clorhidrato de 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Clorhidrato de 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 35 Clorhidrato de 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Clorhidrato de 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- (S)-2-(3-aminopiperidin-1-il)-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 40 (S)-2-(3-aminopiperidin-1-il)-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;  
 (R)-2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;  
 (R)-2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;  
 (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-4,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 5 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-4,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 10 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 15 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;  
 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;  
 (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Cloridrato de (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 20 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Cloridrato de 6-((2-((1R,5S)-1-(aminometil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 25 Cloridrato de 6-((2-((1S,5R)-1-(aminometil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Cloridrato de 6-((2-((3aR,4R,6aS)-4-aminoheptahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Cloridrato de 6-((2-((3aS,4S,6aR)-4-aminoheptahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 30 Cloridrato de 6-((2-((3aR,4S,6aS)-4-aminoheptahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Cloridrato de 6-((2-((3aS,4R,6aR)-4-aminoheptahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Cloridrato de (R)-6-((2-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 35 Cloridrato de (S)-6-((2-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Cloridrato de 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Cloridrato de 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 40 Cloridrato de (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;

- Clorhidrato de (R)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-amina;
- Clorhidrato de (3R,4S)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- Clorhidrato de (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 5 (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)nicotinonitrilo;
- 10 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)-N-(tert-butil)nicotinamida;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3S,4S)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 15 6-((2-(2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Clorhidrato de 6-((2-((4aR,7aS)-hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Clorhidrato de 6-((2-((4aS,7aR)-hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 20 6-((2-((4aR,7aR)-hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((4aS,7aS)-hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- (S)-3-amino-1-(1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidina-3-carboxamida;
- (R)-3-amino-1-(1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidina-3-carboxamida;
- (S)-6-((2-(3-amino-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 25 (R)-6-((2-(3-amino-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 30 6-((2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-metil-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 35 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-metil-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-cloro-5-metil-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-cloro-6-metil-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-fluoro-5-metil-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-fluoro-6-metil-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 40 6-((2-((3S)-3-(metilamino)-1-piperidinil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;



- 6-((2-((3R)-3-(metilamino)-1-piperidinil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-(difluorometoxi)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 5 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-(difluorometoxi)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-4-metoxi-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-4-metil-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 5-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-2-pirazinacarboxamida;
- 10 5-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-2-pirazinacarboxamida;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-cloro-5-(trifluorometoxi)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 15 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-cloro-6-(trifluorometoxi)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 20 6-((2-((5R)-1,7-diazaspiro[4.5]decan-7-il)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo, 6-((2-((5S)-1,7-diazaspiro[4.5]decan-7-il)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((6R)-1,8-diazaspiro[5.5]undecan-8-il)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((6S)-1,8-diazaspiro[5.5]undecan-8-il)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 25 6-((2-((4aR,8aR)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((4aS,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 5-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)-2-pirazinacarboxamida;
- 30 5-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-2-pirazinacarboxamida;
- 6-((2-((5R)-1,7-diazaspiro[4.5]decan-7-il)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((5S)-1,7-diazaspiro[4.5]decan-7-il)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidinil)-5-metoxi-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metoxi-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 35 6-((2-((3S)-3-(metilamino)-1-piperidinil)-6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3S)-3-(metilamino)-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3S)-3-amino-3-metil-1-piperidinil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 40 2,2,2-trifluoroacetato de 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4-cloro-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Clorhidrato de 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;

|    |                           |                                                                                                                                                                                                                               |
|----|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | Clorhidrato de            | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;                                                                                                                       |
|    | Clorhidrato de            | 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;                                                                                                                       |
| 5  | Clorhidrato de            | 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;                                                                                                                       |
|    |                           | 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo;                                                                                                      |
| 10 |                           | (R)-2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonitrilo;                                                                                                      |
|    |                           | (R)-2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo;                                                                                                      |
|    |                           | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;                                                                                                                       |
|    |                           | 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;                                                                                                                       |
| 15 |                           | (R)-4-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                                   |
|    |                           | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo compuesto con diclorhidrato de 4-((2-((3S,4S)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo (1:1); |
|    |                           | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                          |
|    |                           | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-4,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                          |
| 20 |                           | 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-1-(4-cianobencil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo;                                                                                                                                  |
|    |                           | 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-1-(4-cianobencil)-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo;                                                                                                                                  |
|    |                           | 2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidinil)-1-(4-cianobencil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo;                                                                                                                                 |
|    |                           | 2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidinil)-1-(4-cianobencil)-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo;                                                                                                                                 |
|    |                           | (R)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                                                |
| 25 |                           | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                                    |
|    |                           | 4-((2-(3-(aminometil)-3-metilpirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                                    |
|    |                           | 4-((2-((3S,4R)-3-amino-4-fenilpirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo y 4-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fenilpirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                      |
|    |                           | (S)-4-((2-(3-aminopirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                                               |
| 30 |                           | (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                                                |
|    |                           | 4-((2-(6-amino-2-azaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                                        |
|    |                           | 4-((2-(4-aminohexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                             |
|    |                           | 4-((2-((3S,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                                   |
|    |                           | 4-((2-((3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                                   |
| 35 |                           | 4-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                                   |
|    |                           | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                                   |
|    | 2,2,2-trifluoroacetato de | (R)-4-((2-(3-(aminometil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                               |
| 40 | 2,2,2-trifluoroacetato de | (S)-4-((2-(3-(aminometil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                               |

- 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4-((2-(3-(aminometil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-4-((2-(3-(aminometil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- 5 (S)-4-((2-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- Peso Molecular 331.41;
- (R)-4-((2-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- Peso Molecular 331.41;
- 10 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((2-((3S,4S)-3-amino-4-metilpiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((2-((3S,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((2-((3R,4S)-3-amino-4-metilpiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- 15 4-((2-((1S,5R)-1-(aminometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- 4-((2-((1R,5S)-1-(aminometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- (R)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- (R)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 20 (3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (3R,4R)-1-(1-((5-bromopirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 25 (3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-metoxipirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 30 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cianopirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-bromopirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-bromopirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 5-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)pirazina-2-carbonitrilo;
- 35 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (3R,4R)-3-amino-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-4-ol;
- (3R,4R)-3-amino-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-4-ol;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;

- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 (S)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 (S)-5-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)picolinonitrilo;  
 Clorhidrato de (3R,4R)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 5 Clorhidrato de (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;  
 Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 10 Clorhidrato de (3R,4R)-1-(1-((R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;  
 Clorhidrato de (3R,4R)-1-(1-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;  
 Clorhidrato de (3R,4R)-1-(1-((R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 15 Clorhidrato de (3R,4R)-1-(1-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;  
 Clorhidrato de (3R,4R)-1-(5-cloro-1-((R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;  
 Clorhidrato de (3R,4R)-1-(5-cloro-1-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 20 Clorhidrato de (3R,4R)-1-(6-cloro-1-((R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;  
 Clorhidrato de (3R,4R)-1-(6-cloro-1-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 25 Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((R)-1-(5-cianopiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;  
 Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((R)-1-(5-cianopiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;  
 Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((S)-1-(5-cianopiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 30 Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((S)-1-(5-cianopiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;  
 Clorhidrato de (3R,4R)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 35 Clorhidrato de (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;  
 Clorhidrato de (R)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-amina;  
 Clorhidrato de (R)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-amina;
- 40 Clorhidrato de (R)-1-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo;  
 Clorhidrato de (S)-1-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo;
- (R)-5-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)pirazina-2-carbonitrilo;
- 45 (R)-5-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)pirazina-2-carbonitrilo;

- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-isopropilacetamida;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(azetidil-1-il)etanona;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-cianopropil)-N-etilacetamida;
- 5 3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-metilpirrolidin-2-ona;  
 3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-fenilpiperidin-2-ona;  
 3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-clorofenil)pirrolidin-2-ona;
- 10 Cloridrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-metoxipirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;  
 Cloridrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-metoxipirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;  
 Cloridrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 15 Cloridrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;  
 (S)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-metilpirrolidin-2-ona;  
 (R)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-metilpirrolidin-2-ona;
- 20 (S)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-clorofenil)pirrolidin-2-ona;  
 (R)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-clorofenil)pirrolidin-2-ona;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-1-((5-ciano-2-pirazinil)metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo;  
 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-1-((5-ciano-2-pirazinil)metil)-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo;
- 25 5-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-4,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)-2-pirazinacarbonitrilo;  
 5-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)-2-pirazinacarbonitrilo;  
 (3S)-1-(1-((5-fluoro-2-piridinil)metil)-1H-bencimidazol-2-il)-N-metil-3-piperidinamina;  
 (3S)-1-(1-((5-cloro-2-piridinil)metil)-1H-bencimidazol-2-il)-N-metil-3-piperidinamina;
- 6-((1R)-1-(2-((3S)-3-(metilamino)-1-piperidinil)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 30 6-((1S)-1-(2-((3S)-3-(metilamino)-1-piperidinil)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo;  
 (3R,4R)-1-(1-((5-cloro-2-pirimidinil)metil)-5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-((5-cloro-2-pirimidinil)metil)-4,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(1-metil-1H-indazol-4-il)metil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(5-quinolinilmetil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- 35 (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((1R)-1-(8-quinolinil)etil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((1S)-1-(8-quinolinil)etil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-((3-(3-clorofenil)-1,2-oxazol-5-il)metil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)metil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- 40 (3R,4R)-1-(1-(2,6-diclorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 1-(1-azetidil)-2-(2-((3S)-3-(metilamino)-1-piperidinil)-1H-bencimidazol-1-il)etanona;

- 6-((1R)-1-(4,6-difluoro-2-((4aR,8aR)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((1R)-1-(4,6-difluoro-2-((4aS,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 5 6-((1S)-1-(4,6-difluoro-2-((4aS,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((1S)-1-(4,6-difluoro-2-((4aR,8aR)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 10 6-((1R)-1-(5,7-difluoro-2-((4aR,8aR)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((1R)-1-(5,7-difluoro-2-((4aS,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((1S)-1-(5,7-difluoro-2-((4aS,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 15 6-((1S)-1-(5,7-difluoro-2-((4aR,8aR)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-1-(4-morfolinil)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-1-(1-pirrolidinil)etanona;
- 20 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- (2R)-2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N,N-dimetilpropanamida;
- (2S)-2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N,N-dimetilpropanamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-1-(1-piperidinil)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-etilacetamida;
- 25 1-((5-cloro-2-pirimidinil)metil)-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)-1-piperidinil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((5-cloro-2-pirimidinil)metil)-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)-1-piperidinil)-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-1-(1-azetidil)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-1-(1-azetidil)etanona;
- 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-1-(2-(1-azetidil)-2-oxoetil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo;
- 30 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-1-(2-(1-azetidil)-2-oxoetil)-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo;
- (3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (R)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-5-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)picolinonitrilo;
- 35 (R)-1-(1-(isoquinolin-7-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (R)-1-(1-(1-metil-1H-indazol-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- Clorhidrato de 6-((R)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)nicotinonitrilo;
- Clorhidrato de 6-((S)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)nicotinonitrilo;
- Clorhidrato de 6-((R)-1-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)nicotinonitrilo;
- 40 Clorhidrato de 6-((S)-1-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)nicotinonitrilo;

- Cloridrato de 6-((R)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propil)nicotinonitrilo;  
 Cloridrato de 6-((S)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propil)nicotinonitrilo;  
 (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;  
 3-(1-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)benzonitrilo;  
 5 (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;  
 (3R,4S)-1-(5,6-difluoro-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;  
 (3R,4S)-4-fluoro-1-(1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 (3R,4S)-4-fluoro-1-(1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 (R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-amina;  
 10 2-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(azetidin-1-il)etan-1-ona;  
 2-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(azetidin-1-il)etan-1-ona;  
 15 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etan-1-ona;  
 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-idroxiopiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-idroxiopiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 Cloridrato de 4-((R)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)benzonitrilo;  
 Cloridrato de 4-((S)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)benzonitrilo;  
 20 Cloridrato de (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-3-fluorobenzonitrilo;  
 Cloridrato de (S)-1-(1-(4-clorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 Cloridrato de 4-((R)-1-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)benzonitrilo;  
 Cloridrato de 4-((S)-1-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)benzonitrilo;  
 Cloridrato de 4-((R)-1-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)benzonitrilo;  
 25 Cloridrato de 4-((S)-1-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)benzonitrilo;  
 Cloridrato de (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-3-clorobenzonitrilo;  
 (3R,4R)-1-(1-((1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-((1S)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-((1R)-1-(2-clorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 30 (3R,4R)-1-(1-((1S)-1-(2-clorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-((1R)-1-(3-clorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-((1S)-1-(3-clorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-((1R)-1-(2,5-diclorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-((1S)-1-(2,5-diclorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 35 (3R,4R)-1-(1-((1R)-1-(2,4-difluorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-((1S)-1-(2,4-difluorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-((1R)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-((1S)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;

- (3R,4R)-1-(1-((1R)-1-(2,5-difluorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(1-((1S)-1-(2,5-difluorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((1R)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- 5 (3R,4R)-1-(1-(5-cloro-2-(trifluorometoxi)bencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)-5-clorobenzonitrilo;
- (3R,4R)-1-(1-(2,4-diclorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- 10 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-(difluorometoxi)benzonitrilo;
- (3R,4R)-1-(1-(2,5-diclorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(1-(4-(1,1-difluoroetil)bencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)-2-metilbenzonitrilo;
- 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)-2-clorobenzonitrilo;
- 15 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)-4-clorobenzonitrilo;
- (3R,4R)-1-(1-(2-(difluorometoxi)bencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(1-(3-cloro-4-fluorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(1-(4-cloro-2-metoxibencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(1-(2,4-difluorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- 20 (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(2-(trifluorometil)bencil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- (3R,4R)-1-(1-(2-clorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(1-(2-cloro-4-fluorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- 25 (3R,4R)-1-(1-(3,4-difluorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(1-(3,4-diclorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(1-(4-cloro-3-fluorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- 30 (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(1-(4-(difluorometil)bencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- 3-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- 35 (3R,4R)-1-(1-(3-clorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (S)-1-(1-(4-fluorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (S)-1-(1-(4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;



- (R)-1-(1-(4-(metilsulfonil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (R)-1-(1-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (R)-2-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- (R)-1-(1-(2,6-diclorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 5 (R)-1-(1-(2-clorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (R)-1-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (R)-1-(1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (R)-1-(1-(4-clorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (R)-1-(1-(3-clorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 10 (R)-1-(1-(4-(1,1-difluoroetil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (R)-2-(4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)-2-metilpropanonitrilo;
- (R)-1-(1-(4-(difluorometil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (R)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-N-metilbenzamida;
- (R)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-3-fluorobenzonitrilo;
- 15 (R)-2-(4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenoxi)acetonitrilo;
- (R)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-N,N-dimetilbencenosulfonamida;
- (R)-1-(1-(4-metilbencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (R)-1-(1-(4-fluorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (R)-1-(1-((1-metil-1H-indazol-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 20 (R)-1-(1-(2,4-difluorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (R)-1-(1-(3,4-difluorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (R)-1-(1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (R)-1-(1-((3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (R)-1-(1-(3-cloro-4-metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 25 (R)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-3-clorobenzonitrilo;
- (R)-1-(1-(2,4-diclorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (R)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-3-metoxibenzonitrilo;
- (R)-2-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-clorobenzonitrilo;
- 4-((R)-1-(2-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)benzonitrilo;
- 30 4-(1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)benzonitrilo;
- (R)-3-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- Clorhidrato de 4-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- Clorhidrato de (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- 4-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- 35 Clorhidrato de (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzonitrilo;
- (R)-4-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- (R)-4-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;

- (R)-4-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 4-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 (R)-4-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 5 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)benzonitrilo;  
 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil)benzonitrilo;  
 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-etoxi-1H-bencimidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 4-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)benzonitrilo;  
 10 4-((2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)benzonitrilo;  
 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 Clorhidrato de (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzonitrilo;  
 Clorhidrato de 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 15 (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 (R)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo;  
 (S)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo;  
 20 (3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)azetidina-3-carbonitrilo;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3-(tert-butoxi)azetidina-1-il)etan-1-ona;  
 25 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidina-1-il)etanona;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3-isopropilazetidina-1-il)etanona;  
 30 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(6,6-difluoro-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)etanona;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)etanona;  
 (R)-6-((2-(4,4-difluoro-3-(metilamino)piperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 (R)-6-((2-(4,4-difluoro-3-((2-hidroxietil)amino)piperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 35 Ácido (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotínico;  
 (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinamida;  
 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinamida;  
 Ácido 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético;  
 40 6-((R)-1-(4,6-difluoro-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)nicotinonitrilo;

6-((S)-1-(4,6-difluoro-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)nicotinonitrilo;

6-((R)-1-(5,7-difluoro-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)nicotinonitrilo; y

- 5 6-((S)-1-(5,7-difluoro-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)nicotinonitrilo.

En otro aspecto de la trigésima octava realización, la invención proporciona compuestos de la primera realización en la que el compuesto se menciona en la Tabla A-1 a continuación:

TABLA A-1

- 10 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)pirimidina-5-carbonitrilo;  
2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)pirimidina-5-carbonitrilo;  
(3R,4R)-4-fluoro-1-(6-fluoro-1-((5-metoxipirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 15 (3R,4R)-4-fluoro-1-(5-fluoro-1-((5-metoxipirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4-ciano-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 20 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;  
6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-metoxipiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)nicotinonitrilo;
- 25 (3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metoxipiperidin-3-amina;  
2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(azetidin-1-il)etan-1-ona;  
(3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metoxipiperidin-3-amina;  
2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 30 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona;  
2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
2-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 35 2-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-metoxipiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
2-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona;
- 40 (R)-2-((2-((3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
2-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;

- (3R,4S)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metoxipiperidin-3-amina;  
2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 5 2-(6-fluoro-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(azetidin-1-il)etan-1-ona;  
2-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;  
2-(6-fluoro-2-(1,7-diazaspiro[4.5]decan-7-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona;
- 10 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;  
2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona;  
6-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 15 (3R,4S)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metoxipiperidin-3-amina;  
2-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona;  
2-(5-fluoro-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
2-(2-(3-amino-4-metilpirrolidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 20 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
(R)-2-(2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 25 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-metoxipiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
2-(2-((3R)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-metoxipiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 30 2-(2-(3-(aminometil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
2-(2-(3-(aminometil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 35 2-(6-fluoro-2-((4aR,8aR)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
(S)-2-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
(R)-2-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
(S)-2-(2-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 40 2-(6-fluoro-2-((4aR,8aR)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
2-(5-fluoro-2-((4aS,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
(3R,4R)-3-amino-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-4-ol;

- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetanona;  
 (3R,4R)-3-amino-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-4-ol;  
 -2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetanona;  
 (3R,4R)-1-(1-((R)-1-(5-cloropirimidin-2-il)etil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 5 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(tiazol-2-il)acetamida;
- 10 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(azetidin-1-il)etan-1-ona;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3-(trifluorometil)piperidin-1-il)etan-1-ona;
- 15 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)etan-1-ona;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2-metilmorfolino)etan-1-ona;  
 (3R,4R)-1-(1-((R)-1-(5-cloropirimidin-2-il)etil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 20 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(azocan-1-il)etan-1-ona;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-(pirazin-2-il)piperazin-1-il)etan-1-ona;
- 25 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)piperidina-4-carboxilato de metilo;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2-etilmorfolino)etan-1-ona;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(azetidin-1-il)etan-1-ona;
- 30 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-N-fenilacetamida;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-metilpiperidin-1-il)etan-1-ona;  
 (3R,4R)-4-fluoro-1-(6-fluoro-1-((4-metoxipiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 35 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2-etilmorfolino)etan-1-ona;  
 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)nicotinonitrilo;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(azetidin-1-il)etan-1-ona;
- 40 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)piperidina-2-carboxamida;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida;

- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(octahidroisoquinolin-2(1H)-il)etan-1-ona;  
(3R,4R)-4-fluoro-1-(5-fluoro-1-((4-metoxipiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 5 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-N-metilacetamida;  
2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-ciclopropil-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)acetamida;  
2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-N-etilacetamida;
- 10 4-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)piperazin-2-ona;  
2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-1-il)etan-1-ona;  
1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)piperidina-3-carboxamida;
- 15 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)etan-1-ona;  
1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)piperidina-4-carboxamida;
- 20 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-cianopropan-2-il)-N-metilacetamida;  
1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida;  
N-(1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)piperidin-3-il)acetamida;
- 25 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-(piperidina-1-carbonil)piperidin-1-il)etan-1-ona;  
2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-(azepano-1-carbonil)piperidin-1-il)etan-1-ona;
- 30 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-N-(2-metoxietil)acetamida;  
2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-(3-metilpiperidina-1-carbonil)piperidin-1-il)etan-1-ona;  
1-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etan-1-ona;
- 35 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)acetamida;  
1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)-N-isopropil-N-metilpiperidina-4-carboxamida;
- 40 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-metoxipiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-7-metoksi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-4-metoksi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona;
- 45 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-7-metoksi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona;

- (R)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-ciclopropilpirrolidin-2-ona;
- (S)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-2-ona;
- 5 (S)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-ciclopropilpirrolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-2-ona;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-metiltiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 10 (3R,4R)-1-(4,6-difluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 15 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- (3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(4,6-difluoro-1-((5-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 20 (3R,4R)-1-(1-((5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 25 (3R,4R)-1-(1-((5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-4-fluoro-1-(6-fluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 30 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-metiloxazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 35 (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(4-metiltiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-4-fluoro-1-(6-fluoro-1-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 40 (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(1-((5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 45

- (3R,4R)-4-fluoro-1-(6-fluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(1-((4,5-dimetiloxazol-2-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 5 (3R,4R)-1-(1-((5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(1-((5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 10 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- (3R,4R)-1-(1-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-4-fluoro-1-(5-fluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 15 (3R,4R)-1-(3-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-4-fluoro-1-(5-fluoro-1-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (3R,4R)-4-fluoro-1-(6-fluoro-1-(4-metil-2-feniltiazol-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 20 (3R,4R)-1-(1-((4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(1-((5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (R)-4,4-difluoro-1-(6-fluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(1-((2,4-dimetiltiazol-5-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 25 (3R,4R)-4-fluoro-1-(6-fluoro-3-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piperidin-3-amina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 30 (3R,4R)-4-fluoro-1-(5-fluoro-1-(4-metil-2-feniltiazol-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- (3R,4R)-1-(5,7-difluoro-1-((5-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(1-((2,4-dimetiltiazol-5-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 35 (R)-4,4-difluoro-1-(5-fluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(1-((5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(5,7-difluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 40 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2-metilazetidin-1-il)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2,2-difluoroetil)-N-metilacetamida;



- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-ciclopropil-N-metilacetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((R)-1-cianoetil)-N-metilacetamida;
- 5 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-((R)-1-(piridin-2-il)etil)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-etil-N-metilacetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-fluoroetil)-N-metilacetamida;
- 10 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-((1R,5S)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(1-(piridin-2-il)etil)acetamida;
- 15 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2-azabicciclo[3.1.0]hexan-2-il)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((S)-1-cianoetil)-N-metilacetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)acetamida;
- 20 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-cianopropan-2-il)-N-metilacetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(1-(piridin-4-il)etil)acetamida;
- 25 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(cianometil)-N-metilacetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-propilacetamida;
- 30 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-ciclopropil-N-(2-idrossietil)acetamida;
- 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)-3-fluoropirrolidina-3-carbonitrilo;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptan-5-il)etanona;
- 35 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(hexahidropirano[4,3-b][1,4]oxazin-4(7H)-il)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-cianopropil)-N-metilacetamida;
- 40 -(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(3,3,3-trifluoropropil)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-((1R,5S)-6,6-difluoro-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etanona;
- 45 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2-isopropilazetidina-1-il)etanona;

- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3-(difluorometoxi)pirrolidin-1-il)etanona;
- 4-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)morfolina-2-carbonitrilo;
- 5 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3-hidroxipiperidin-1-il)etanona;
- 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)-4-metilpiperidina-4-carbonitrilo;
- 10 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-ciclopropil-N-(2,2-difluoroetil)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etanona;
- 15 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)acetamida;
- (2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2,2-difluoroetil)-N-metilacetamida;
- 20 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- (R)-1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)pirrolidina-2-carbonitrilo;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-N-metilacetamida;
- 25 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-((S)-1-(piridin-2-il)etil)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(octahidro-1H-pirano[4,3-b]piridin-1-il)etanona;
- 30 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona;
- 1-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)azetidina-1-il)-2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etanona;
- 7-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3(2H)-ona;
- 35 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)acetamida;
- 4-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)-N-metilmorfolina-2-carboxamida;
- 40 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3-((metilsulfonil)metil)pirrolidin-1-il)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2-(metoximetil)morfolino)etanona;
- 45 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)etanona;

- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etanona;
- N-((1-acetilpirrolidin-3-il)metil)-2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-etilacetamida;
- 5 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-thiopian-4-il)-N-metilacetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)metil)-N-metilacetamida;
- 10 2-(1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)piperidin-4-il)-2-metilpropanonitrilo;
- 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)-N-metilpiperidina-3-carboxamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-hidroxietil)-N-(piridin-3-ilmetil)acetamida;
- 15 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida;
- 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)-N,N-dimetilpiperidina-3-carboxamida;
- 20 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)-4-(metoximetil)piperidina-4-carbonitrilo;
- 7-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)tetrahidro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazin-3(5H)-ona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 25 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-ciclopropil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-metoxietil)-N-metilacetamida;
- 30 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-((S)-tetrahydrofuran-3-il)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-((R)-tetrahydrofuran-3-il)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((S)-1-(piridin-2-il)etil)acetamida;
- 35 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((S)-tetrahydrofuran-3-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-ciclobutilacetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((S)-1-cianopropan-2-il)acetamida;
- 40 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((R)-1-cianopropan-2-il)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-etil-N-(2-metoxietil)acetamida;
- 45 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((R)-tetrahydrofuran-3-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;

- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(3,3,3-trifluoropropil)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((R)-1-(piridin-2-il)etil)acetamida;
- 5 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((S)-tetrahidrofuran-3-il)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((R)-tetrahidrofuran-3-il)acetamida;
- 10 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2-metilazetidin-1-il)etan-1-ona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-((S)-3-metilmorfolino)etan-1-ona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etan-1-ona;
- 15 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-((R)-3-(metoximetil)morfolino)etan-1-ona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-((R)-3-metilmorfolino)etan-1-ona;
- 20 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)etan-1-ona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3,5-dimetilmorfolino)etan-1-ona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3-etilmorfolino)etan-1-ona;
- 25 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-((S)-3-ciclopropilmorfolino)etan-1-ona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-((R)-3-(hidroximetil)morfolino)etan-1-ona; y
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3,3-dimetilmorfolino)etan-1-ona.
- 30 En una trigésima novena realización, la invención proporciona compuestos de la primera o segunda realización en la que el compuesto se menciona en la Tabla B a continuación:
- TABLA B
- 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo;
- 35 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo;
- (3R,4R)-1-(4,6-difluoro-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 40 (3R,4R)-1-(4,6-difluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-1-amina;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 45 Clorhidrato de 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;

- Cloridrato de 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 5 Cloridrato de (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 10 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-(difluorometoxi)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-4-metoxi-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metoxi-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 15 Cloridrato de 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo;
- (R)-2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo;
- 20 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-4,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- 4-((2-((3S,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- (R)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- (2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 25 (3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- (3R,4R)-3-amino-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-4-ol;
- 30 Cloridrato de (R)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(1-((5-cloro-2-pirimidinil)metil)-4,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-1-(1-piperidinil)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-1-(1-azetidil)etanona;
- (3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-Lamina;
- 35 (3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4S)-4-fluoro-1-(1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;y
- 40 Cloridrato de 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo.

En una cuadragésima realización, la invención proporciona compuestos de la primera o segunda realización en la que el compuesto se menciona en la Tabla C a continuación:

TABLA C

- 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 5 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo;
- (3R,4R)-1-(4,6-difluoro-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(4,6-difluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 10 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Clorhidrato de 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 15 Clorhidrato de (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-1-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 20 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo;
- (R)-2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo;
- (2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- (3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 25 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- Clorhidrato de (R)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(1-((5-cloro-2-pirimidinil)metil)-4,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina; y
- (3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina.
- 30 En una cuadragésima primera realización, la invención proporciona compuestos de la primera o segunda realización en la que el compuesto se menciona en la Tabla D a continuación:

TABLA D

- 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 35 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo;
- (3R,4R)-1-(4,6-difluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Clorhidrato de (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 40 (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-4-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;

(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;  
(3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina; y  
(3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina.

- 5 En una realización adicional, cada uno de los compuestos divulgados en el presente documento se proporcionan en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

En una cuadragésima segunda realización, la invención proporciona 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo. En ciertos aspectos de la cuadragésima segunda realización, la invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo.

- 10 En una cuadragésima tercera realización, la invención proporciona 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo. En ciertos aspectos de la cuadragésima tercera realización, la invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo.

- 15 En una cuadragésima cuarta realización, la invención proporciona (3R,4R)-1-(4,6-difluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina. En ciertos aspectos de la cuadragésima cuarta realización, la invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de (3R,4R)-1-(4,6-difluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina.

- 20 En una cuadragésima quinta realización, la invención proporciona 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo. En ciertos aspectos de la cuadragésima quinta realización, la invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo.

- 25 En una cuadragésima sexta realización, la invención proporciona (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo. En ciertos aspectos de la cuadragésima sexta realización, la invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo. La sal de clorhidrato es un aspecto particularmente preferido de la cuadragésima sexta realización, por ejemplo, clorhidrato de (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo.

- 30 En una cuadragésima séptima realización, la invención proporciona (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo. En ciertos aspectos de la cuadragésima séptima realización, la invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo.

- 35 En una cuadragésima octava realización, la invención proporciona 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-4-metoxi-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo. En ciertos aspectos de la cuadragésima octava realización, la invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-4-metoxi-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo.

- 40 En una cuadragésima novena realización, la invención proporciona 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo. En ciertos aspectos de la cuadragésima novena realización, la invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo.

En una quincuagésima realización, la invención proporciona (3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina. En ciertos aspectos de la quincuagésima realización, la invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de (3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina.

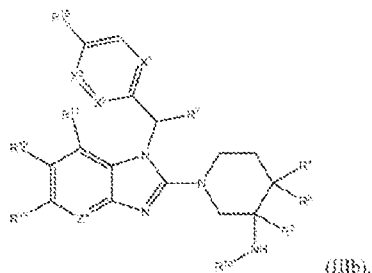
- 45 En una quincuagésima primera realización, la invención proporciona (3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina. En ciertos aspectos de la quincuagésima primera realización, la invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de (3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina.

- 50 En un aspecto adicional de cada una de la cuadragésima segunda a quincuagésima primera realización, cada uno de los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables proporcionados en las mismas se pueden utilizar en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por la actividad de TRPC6. En ciertos aspectos, los compuestos proporcionados en la cuadragésima segunda a quincuagésima primera realización, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de síndrome nefrótico,

enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulopatía colapsante, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía por IGA, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, septicemia, hipertensión pulmonar, trastorno pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), insuficiencia cardíaca, apoplejía, tumor maligno o distrofia muscular. En todavía otros aspectos, los compuestos de la cuarenta y segunda a cincuenta y primera realización, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden utilizar en la preparación de un medicamento para el tratamiento del síndrome nefrótico, nefropatía membranosa e insuficiencia renal aguda.

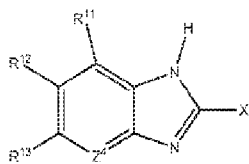
En una cincuenta y segunda realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente que necesita terapia, el método comprende la etapa de administrar una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de una cualquiera de cuarenta y segunda a cincuenta y primera realización, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona de síndrome nefrótico, enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulopatía colapsante, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía por IGA, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, septicemia, hipertensión pulmonar, trastorno pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), insuficiencia cardíaca, apoplejía, tumor maligno o distrofia muscular. En ciertos aspectos de la cincuenta y primera realización la enfermedad o trastorno se selecciona de síndrome nefrótico, nefropatía membranosa e insuficiencia renal aguda.

En una realización adicional, la invención proporciona métodos para fabricar un compuesto de fórmula IIIb o una subfórmula del mismo.

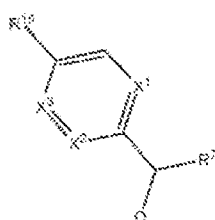


El método comprende las etapas sintéticas de

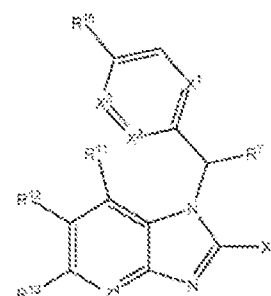
(a) Alquilar un bencimidazol halogenado que tiene la fórmula:



con una fracción electrofílica que tiene la fórmula:



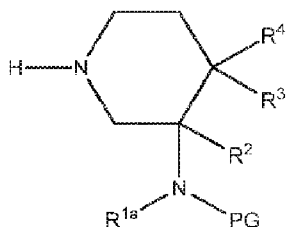
bajo condiciones básicas para proporcionar un compuesto de bencimidazol halogenado alquilado que tiene la fórmula:



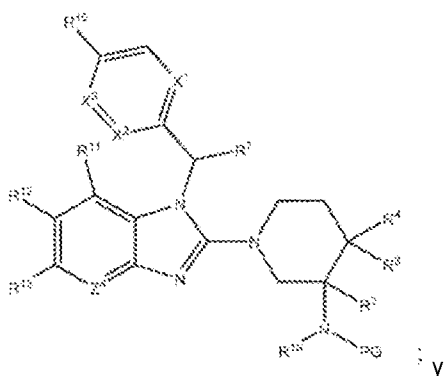


en la que X es cloro, bromo o yodo y Q es cloro, bromo, yodo, alquilsulfonato C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o fenilsulfonato opcionalmente sustituido;

(b) Acoplar el bencimidazol halogenado alquilado generado en la etapa (a) con una piperidina protegida que tiene la fórmula:



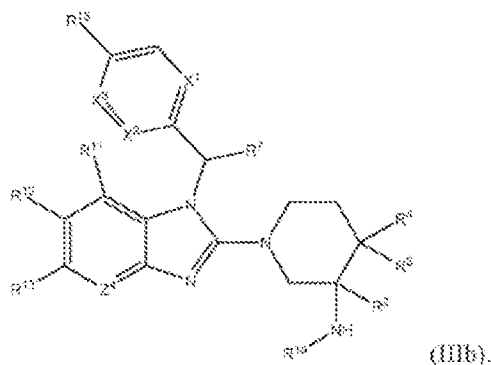
5  $R^{1a}$  PG en la que PG es un grupo protector de amida estable a la sustitución aromática nucleofílica (tal como un grupo protector de alcocarbonilo) bajo condiciones propicias para la sustitución aromática nucleofílica para generar un compuesto 2-(piperidin-1-il)bencimidazol alquilado que tiene la fórmula:



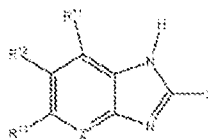
10 (c) eliminar PG del compuesto 2-(piperidin-1-il)benzimidazol alquilado formado en la etapa (b) para generar el compuesto de Fórmula (IIIb), en la que las variables X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>15</sup> tienen las definiciones proporcionadas en la trigésima realización

En aspectos preferidos del método sintético, las condiciones básicas de la etapa (a) comprenden poner en contacto el bencimidazol halogenado con la fracción electrófila en presencia de una base de carbonato, tal como carbonato de potasio o más preferiblemente carbonato de cesio.

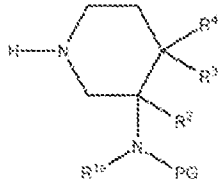
15 En una realización adicional, la invención proporciona métodos para fabricar compuestos de fórmula IIIb o una subfórmula de los mismos.



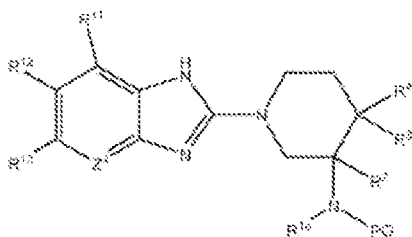
El método comprende las etapas sintéticas de



(a) Acoplar un bencimidazol halogenado que tiene la fórmula:

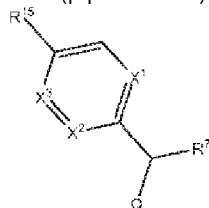


que tiene la fórmula:  bajo condiciones propicias para la sustitución aromática nucleofílica para generar un compuesto 2-(piperidin-1-il)bencimidazol que tiene la fórmula:



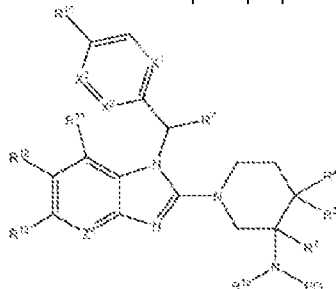
5 en la que X es cloro, bromo o yodo y PG es un grupo protector de amida estable a la sustitución aromática nucleofílica tal como un grupo protector de alcoxycarbonilo;

(b) Alquilar el compuesto 2-(piperidin-1-il)bencimidazol generado en la etapa (a) con una fracción electrofílica



que tiene la estructura

bajo condiciones básicas para proporcionar un compuesto 2-(piperidin-1-il)bencimidazol alquilado que tiene la

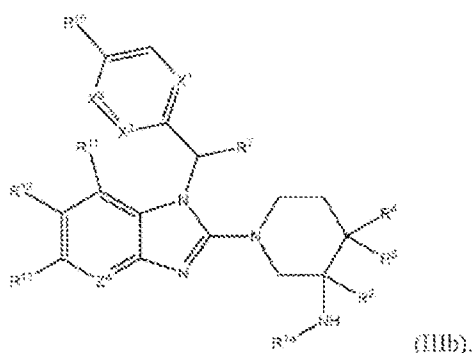


10 fórmula:

en la que Q es cloro, bromo, yodo, alquilsulfonato C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o fenilsulfonato opcionalmente sustituido;

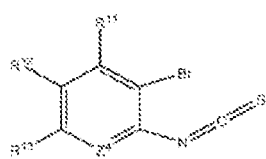
(c) eliminar PG del compuesto 2-(piperidin-1-il)bencimidazol alquilado generado en la etapa (b) para generar el compuesto de Fórmula (IIIb), en la que las variables X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>15</sup> tienen las definiciones proporcionadas en la trigésima realización.

15 En una realización adicional, la invención proporciona métodos para fabricar compuestos de fórmula IIIb o una subfórmula de los mismos.

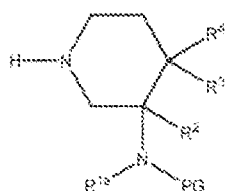


El método comprende las etapas sintéticas de

(a) Acoplar un compuesto de isotiocianato bromado que tiene la fórmula

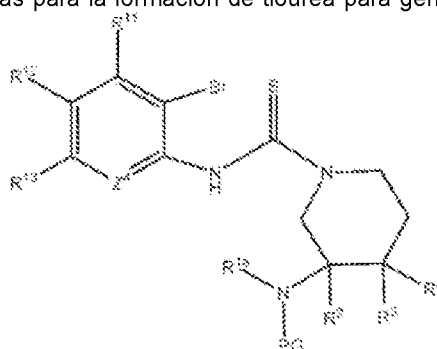


con un compuesto de piperidina protegido que tiene la fórmula:



5

bajo condiciones propicias para la formación de tiourea para generar un compuesto de

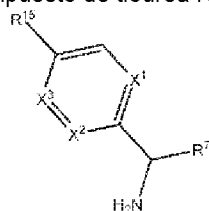


tiourea N,N'-disustituída que tiene la fórmula

en la que PG es un

grupo protector de amida tal como un grupo protector de alcóxicarbonilo;

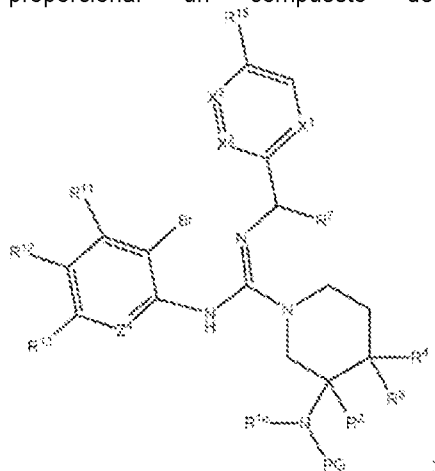
(b) Condensar el compuesto de tiourea N,N'-disustituída generado en la etapa (a) con un compuesto de amina



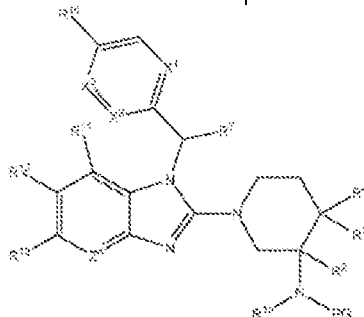
que tiene la fórmula

bajo condiciones adecuadas para la formación de guanidina para

proporcionar un compuesto de guanidina N,N',N"-trisustituida que tiene la fórmula:



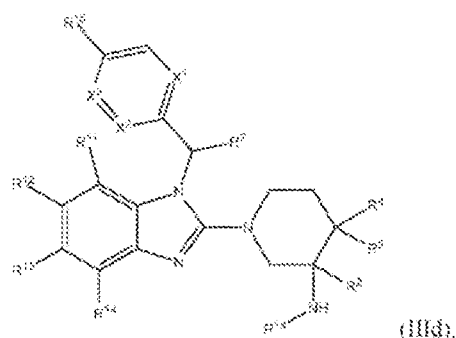
(c) Ciclación intramolecular del compuesto de guanidina N,N',N"-trisustituida generado en la etapa (b) en presencia de un catalizador de metal de transición para formar un compuesto 2-(piperidin-1-il)bencimidazol



5 alquilado que tiene la fórmula:

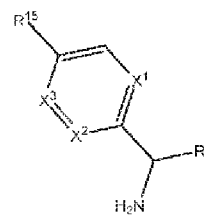
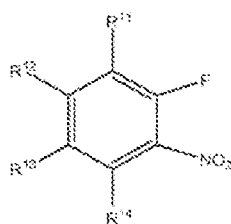
(d) eliminar PG del compuesto 2-(piperidin-1-il)bencimidazol alquilado generado en la etapa (c) para proporcionar un compuesto de Fórmula (IIIb), en la que las variables X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>15</sup> tienen las definiciones proporcionadas en la trigésima realización.

10 En una realización adicional, la invención proporciona métodos para fabricar compuestos de fórmula IIIc o una subfórmula de los mismos.

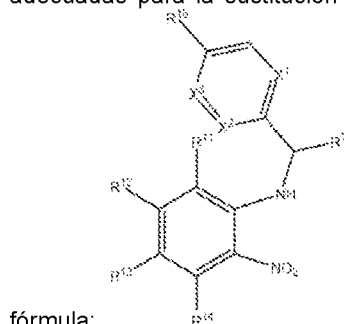


El método comprende las etapas sintéticas de

a) acoplar un compuesto de orto-fluoronitrobenceno opcionalmente sustituido que tiene la fórmula:

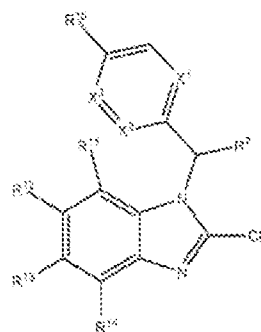


con una amina primaria que tiene la fórmula:  bajo condiciones adecuadas para la sustitución aromática nucleofílica para proporcionar una amina secundaria que tiene la



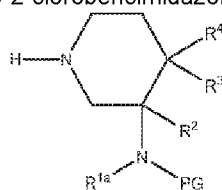
fórmula:

b) generar un compuesto 2-clorobencimidazol alquilado que tiene la fórmula:

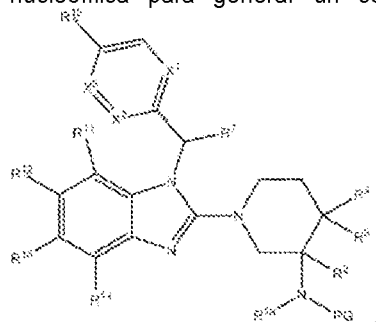


5 por reducción del sustituyente nitro en los compuestos de amina secundaria generados en la etapa (a) para formar in situ un compuesto de dianilina, ciclización de dicha dianilina con una fuente de carbonilo y cloración (con una fuente de cloro tal como por ejemplo, P(O)Cl<sub>3</sub>) para generar el compuesto 2-clorobencimidazol alquilado;

c) acoplar el compuesto 2-clorobencimidazol alquilado generado en la etapa (b) con una piperidina protegida



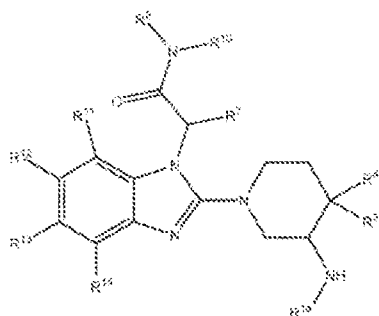
10 que tiene la fórmula:  bajo condiciones adecuadas para la sustitución aromática nucleofílica para generar un compuesto 2-(piperidin-1-il)bencimidazol alquilado que tiene la fórmula:



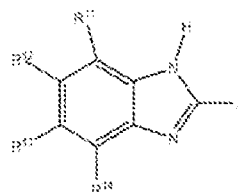
d) eliminar el PG del compuesto 2-(piperidin-1-il)bencimidazol alquilado generado en la etapa (c), para generar el compuesto de Fórmula (IIId), en la que las variables X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> tienen las definiciones proporcionadas en la trigésima realización.

15

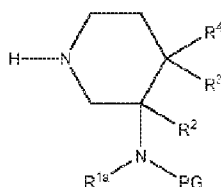
En una realización adicional, la invención proporciona métodos para fabricar compuestos de fórmula VII o una subfórmula de los mismos.



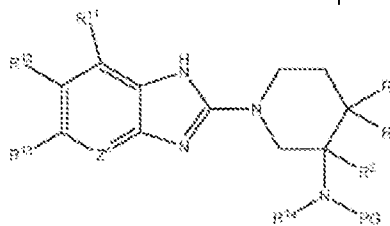
(VII)



- 5 (a) Acoplar un bencimidazol halogenado que tiene la fórmula: con una piperidina protegida que tiene la fórmula

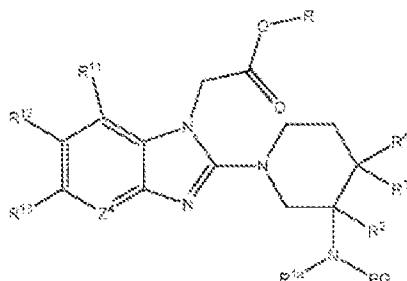


bajo condiciones propicias para la sustitución aromática nucleofílica para generar un



compuesto 2-(piperidin-1-il)bencimidazol que tiene la fórmula en la que X es cloro, bromo o yodo y PG es un grupo protector de amida estable a la sustitución aromática nucleofílica tal como un grupo protector de alcocarbonilo;

- 10 (b) Alquilar el compuesto 2-(piperidin-1-il)bencimidazol generado en la etapa (a) con un éster halo,  $\text{Y}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ , en el que Y es X es cloro, bromo o yodo y R es alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , para generar un compuesto de 1-acetil-2-(piperidin-1-il)bencimidazol sustituido que tiene la fórmula:



- 15 (c) Saponificación del compuesto 1-acetil-2-(piperidin-1-il)bencimidazol sustituido generado en la etapa (b) para proporcionar un ácido libre seguido de aminación con una amina,  $\text{HNR}^9\text{R}^{10}$ , bajo condiciones propicias para la formación de enlaces amida para proporcionar un compuesto 1-[(2-piperidin-1-il)bencimidazol]acetamida;
- (d) eliminar PG del compuesto 1-[(2-piperidin-1-il)bencimidazol]acetamida generado en la etapa (c) para generar el compuesto de Fórmula (VII), en la que las variables  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^3$ ,  $\text{Z}^4$ ,  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$  y  $\text{R}^{15}$  tienen las definiciones proporcionadas en la trigésima cuarta realización.

En otra realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas I o una subfórmula del mismo. En algunos aspectos, la composición está formulada en una forma seleccionada del grupo que consiste en un fluido inyectable, un aerosol, un comprimido, una píldora, una cápsula, un jarabe, una crema, un gel y un parche transdérmico.

En otra realización, se proporcionan combinaciones, en particular combinaciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las fórmulas I o una subfórmula del mismo.

En otra realización, se proporcionan métodos para modular la actividad de la proteína TRPC en un sujeto, cuyos métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de Fórmula I o una subfórmula de la misma. En aspectos preferidos de la realización, se proporcionan métodos para inhibir la actividad de TRPC6 en un sujeto, cuyos métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o subfórmulas de la misma. En ciertos aspectos de la realización, se proporcionan métodos para inhibir la actividad de TRPC6 en un sujeto, cuyos métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o subfórmulas del mismo.

En todavía otras realizaciones, se proporcionan métodos para tratar un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediado por la actividad de la proteína TRPC, en particular se proporcionan métodos para tratar una enfermedad o un trastorno mediado por la actividad de la proteína TRPC6. Los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I o una subfórmula del mismo.

En otra realización, se proporcionan métodos para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno donde la enfermedad o trastorno se selecciona de síndrome nefrótico, enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulopatía colapsante, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía por IGA, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, septicemia, hipertensión pulmonar, trastorno pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), insuficiencia cardíaca, apoplejía, tumor maligno o distrofia muscular, cuyo método comprende la etapa de administrar a un sujeto que necesita terapia una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula I o una subfórmula del mismo. En ciertos aspectos de esta realización, el método comprende tratar una enfermedad o trastorno seleccionado de síndrome nefrótico, enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulopatía colapsante, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía por IGA, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, septicemia, hipertensión pulmonar, trastorno pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), insuficiencia cardíaca, apoplejía, tumor maligno o distrofia muscular. En ciertos casos, los métodos de tratamiento y/o los métodos de prevención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención del síndrome nefrótico, nefropatía membranosa e insuficiencia renal aguda.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de compuestos de Fórmula I o una subfórmula de los mismos para uso en la preparación de un medicamento o para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediado por la actividad de la proteína TRPC. En ciertos otros aspectos, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I o una subfórmula del mismo en el tratamiento del síndrome nefrótico, enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulopatía colapsante, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía por IGA, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, septicemia, hipertensión pulmonar, trastorno pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), insuficiencia cardíaca, apoplejía, tumor maligno o distrofia muscular. En ciertos casos, la invención proporciona el uso de compuestos de Fórmula I o una subfórmula de los mismos para uso en la fabricación de un medicamento o para uso en la fabricación de un medicamento o el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto seleccionado de síndrome nefrótico, nefropatía membranosa e insuficiencia renal aguda.

Para efectos de interpretación de esta especificación, se aplicarán las siguientes definiciones y cuando sea apropiado, los términos utilizados en singular también incluirán el plural y viceversa.

Como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo completamente saturada, ramificada o no ramificada que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario, alquilo se refiere a fracciones de hidrocarburos que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

Como se utiliza en el presente documento, el término “alquileo” se refiere a un grupo alquilo divalente como se definió anteriormente en el presente documento que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario, alquileo se refiere a fracciones que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileo incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, n-propileno, isopropileno, n-butileno, sec-butileno, iso-butileno, tert-butileno, n-pentileno, isopentileno, neopentileno, n-hexileno, 3-metilhexileno, 2,2-dimetilpentileno, 2,3-dimetilpentileno, n-heptileno, n-octileno, n-nonileno, n-decileno y similares.

Como se utiliza en el presente documento, el término “haloalquilo” se refiere a un alquilo como se define en el presente documento, que se sustituye con uno o más grupos halo como se define en el presente documento. El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo, que incluye perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Normalmente, el polihaloalquilo contiene hasta 12, o 10, o 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halo. Los ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halo.

Como se utiliza en el presente documento, el término “hidroxialquilo” se refiere a un alquilo como se define en el presente documento que se sustituye con uno o más grupos hidroxilo. El término “hidroxilo cicloalquil-alquilo” se refiere a un grupo alquilo que se sustituye con un grupo cicloalquilo, como se define en el presente documento, y además sustituido con un grupo hidroxilo. El grupo hidroxilo puede estar en el grupo alquilo, en el grupo cicloalquilo o en cada uno de los grupos alquilo y cicloalquilo.

El término “arilo” se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene 6-20 átomos de carbono en la porción del anillo. Normalmente, el arilo es un arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 6-20 átomos de carbono. Además, el término “arilo” como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sustituyente aromático que puede ser un solo anillo aromático o múltiples anillos aromáticos que están fusionados entre sí. Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente con 1-4 sustituyentes, tales como alquilo, trifluorometilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, acilo, alquil-C(O)-, O-, arilo-O-, heteroarilo-O-, amino, tiol, alquil-S-, aril-S-nitro, ciano, carboxi, alquil-O-C(O)-, carbamoilo, alquil-S(O)-, sulfonilo, sulfonamido, fenilo y heterociclilo.

Como se utiliza en el presente documento, el término “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocicloalquilo” o “heterociclo” se refiere a un anillo o sistema de anillo no aromático saturado o insaturado, por ejemplo, que es un sistema de anillo monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 o 15 miembros y contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, donde N y S también se pueden oxidar opcionalmente a varios estados de oxidación. El grupo heterocíclico se puede adherir a un heteroátomo o a un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofurano, dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, azetidina, tiazolidina, morfolina y similares.

Como se utiliza en el presente documento, el término “azaciclo” se refiere a un heterociclo que comprende al menos un átomo de nitrógeno en el anillo y que puede comprender opcionalmente 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo adicionales seleccionados entre N, O o S.

Como se utiliza en el presente documento, el término “cicloalquilo” se refiere a grupos hidrocarburos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados o parcialmente insaturados de 3-12 átomos de carbono. Para evitar dudas, no se pretende que el cicloalquilo incluya grupos aromáticos tal como naftileno o fenilo. A menos que se indique lo contrario, cicloalquilo se refiere a grupos de hidrocarburo cíclicos que tienen entre 3 y 9 átomos de carbono en el anillo o entre 3 y 7 átomos de carbono en el anillo, cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, halo, oxo, hidroxilo, alcoxi, alquil-C(O)-, acilamino, carbamoilo, alquil-NH-, (alquil)<sub>2</sub>N-, tiol, alquil-S-, nitro, ciano, carboxi, alquil-OC(O)-, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo y heterociclilo. Los grupos de hidrocarburos monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo y similares. Los grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo y similares. Los grupos hidrocarburos tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo y similares. El término “hidroxilo cicloalquilo” se refiere específicamente a un grupo cicloalquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

Como se utiliza en el presente documento, el término “alcoxi” se refiere a alquilo-O-, en el que alquilo es como se definió anteriormente en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no



se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, tert-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Normalmente, los grupos alcoxi tienen alrededor de 1-7, más preferiblemente alrededor de 1-4 carbonos.

Como se utiliza en el presente documento, el término "cicloalcoxi" se refiere a cicloalquil-O- y cicloalquil-alquil-O, en el que cicloalquilo y alquilo son como se definieron anteriormente en el presente documento. Los ejemplos representativos de cicloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, 1-metilciclopropiloxi, ciclopropilmetoxi, 1-metilciclobutiloxi y similares. Normalmente, los grupos cicloalcoxi tienen alrededor de 3-7, más preferiblemente alrededor de 3-6 átomos de carbono.

Los sustituyentes divalentes se representan con un sufijo "diilo". Por lo tanto un ligador alquilo divalente se denomina como un grupo alcanodiilo y un grupo cicloalcano divalente se denomina cicloalcanodiilo (por ejemplo, ciclopropandiilo).

Como se utiliza en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico, o bicíclico o tricíclico de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O y S. En ciertos aspectos preferidos, el heteroarilo es un sistema de anillo de 5-10 miembros (por ejemplo, un monociclo de 5-7 miembros o un biciclo de 8-10 miembros) o un sistema de anillo de 5-7 miembros. Los grupos heteroarilo monocíclicos de ejemplo incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4- o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo y 2-, 4-, y 5-pirimidinilo. Los grupos heteroarilo bicíclicos de ejemplo incluyen 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-bencimidazolilo y 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-indolilo.

El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el que un anillo heteroaromático está fusionado a uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterocíclico, donde el radical o punto de adhesión está en el anillo heteroaromático.

Los términos "biciclo" y "biciclilo" se refieren a un sistema de anillo que tiene dos anillos fusionados, cada uno de los cuales puede ser carbocíclico o heterocíclico y cada uno de los cuales puede ser saturado, insaturado o aromático.

Como se utiliza en el presente documento, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se utiliza en el presente documento, el término "opcionalmente sustituido", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo que no se sustituye o se sustituye con uno o más, normalmente 1, 2, 3 o 4, sustituyentes distintos de hidrógeno adecuados. Si la identidad del "sustituyente opcional" no está claramente definida en el contexto del grupo opcionalmente sustituido, entonces cada sustituyente opcional se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, hidroxilo, halógeno, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, cicloalquilo, CO<sub>2</sub>H, heterocicloalquiloxi (que denota un grupo heterocíclico unido a través de un puente de oxígeno), -CO<sub>2</sub>alquilo, mercapto, nitro, ciano, sulfamoilo, sulfonamida, arilo, -OC(O)alquilo, -OC(O)arilo, aril-S-, ariloxi; alquiltio, formilo (es decir, HC(O)-), -C(O)NH<sub>2</sub>, aralquilo (alquilo sustituido con arilo), arilo y arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino o halógeno. Se entiende que cuando se indica que un grupo está opcionalmente sustituido, la divulgación incluye realizaciones en las que el grupo no se sustituye, así como realizaciones en las que el grupo se sustituye.

Como se utiliza en el presente documento, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se utiliza en el presente documento, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede adherir a un centro quiral de un átomo de carbono. Por tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando es apropiado. El uso de "rel" indica que se conoce la orientación diastereomérica pero no la estereoquímica absoluta. En los casos en que no se haya determinado la estereoquímica absoluta, las condiciones de rotación óptica y/o cromatografía quiral indicarán qué isómero está presente.

Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levógira) en la que rotan la luz polarizada plana en la longitud de onda de la línea D del sodio o el tiempo de retención en la separación por cromatografía quiral.

- Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-, o con el signo (+) o (-). La presente invención pretende incluir dichos isómeros posibles, que incluyen mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolver utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans.
- Se entiende que para cualquier compuesto proporcionado en el presente documento, que incluye cualquier compuesto de Fórmula (I), o cualquier realización del mismo, o cualquier compuesto de la Tabla A, B o C, o una sal de cualquiera de los anteriores, el compuesto puede existir en cualquier forma estereoquímica, tal como un solo enantiómero, diastereómero o tautómero o una mezcla de uno o más enantiómeros, diastereómeros y tautómeros en cualquier relación.
- Como se utiliza en el presente documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y que normalmente no son biológicamente o de otro modo indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.
- Se pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.
- Los ácidos inorgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.
- Los ácidos orgánicos de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.
- Se pueden formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas.
- Las bases inorgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre. En ciertas otras realizaciones, las sales se seleccionan de sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.
- Las bases orgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos como se divulga en el presente documento en acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o forma de sal de xinafoato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos como se divulga en el presente documento en ácido alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sulfónico, ácido bencenosulfónico o forma de sal de adición de ácido bencenosulfónico sustituido con mono, di o tri-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- Cualquier fórmula proporcionada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>F, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>Cl, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se define en el presente documento, por ejemplo aquellos en los que se introducen isótopos radiactivos, tales como <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, y <sup>14</sup>C, están presentes. Estos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con <sup>14</sup>C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo <sup>2</sup>H o <sup>3</sup>H), técnicas de detección o de formación de

imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), que incluyen ensayos de distribución de tejido de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un  $^{18}\text{F}$  o compuesto marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y sales de los mismos se pueden preparar generalmente al llevar a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas a continuación al sustituir un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir,  $^2\text{H}$  o D) pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media in vivo o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de un isótopo más pesado, específicamente el deuterio, se puede definir mediante el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza en el presente documento significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota deuterio, dicho compuesto tiene al menos un 50 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado, un 60 % de incorporación de deuterio, al menos un 75 % de incorporación de deuterio, al menos un 90 % de incorporación de deuterio, al menos un 95 % de incorporación de deuterio, al menos un 99 % de incorporación de deuterio o al menos un 99.5 % de incorporación de deuterio.

Los compuestos de la presente invención pueden formar, de forma inherente o por diseño, solvatos con solventes (que incluyen agua). Por lo tanto, se pretende que la invención abarque tanto las formas solvatadas como las no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (que incluyen sales del mismo) con una o más moléculas de solvente. Dichas moléculas solventes son las que se utilizan habitualmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para un receptor, por ejemplo, agua, etanol, sulfóxido de dimetilo, acetona y otros solventes orgánicos comunes. El término "hidrato" se refiere a un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización se puede sustituir isotópicamente, por ejemplo,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -acetona,  $\text{d}_6$ -DMSO.

El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una actividad proteica, o mejorará los síntomas, aliviará las afecciones, ralentizará o retrasará la progresión de una enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (i) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección, o un trastorno, o una enfermedad o proceso biológico (i) mediado por la actividad de TRPC6, o (ii) asociado con la actividad de TRPC6; o (2) inhibir la actividad de TRPC6. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para inhibir al menos parcialmente la actividad de TRPC6.

Como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Normalmente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, pájaros y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En todavía otras realizaciones, el sujeto es un humano.

Como se utiliza en el presente documento, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una determinada afección, síntoma o trastorno, o enfermedad, o a una disminución significativa de la actividad de referencia de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en el presente documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, ralentizar, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico, que incluyen aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En todavía otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos.

Como se utiliza en el presente documento, el término "prevenir", "que previene" o "prevención" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a retrasar o evitar la aparición de la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o prevenir la aparición de la enfermedad o trastorno en un paciente susceptible al desarrollo de la enfermedad o trastorno).

Como se utiliza en el presente documento, un sujeto "en necesidad de" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en calidad de vida de dicho tratamiento.

- 5 Como se utiliza en el presente documento, el término "un", "una", "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) se deben interpretar como que cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente.

- 10 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del(los) compuesto(s) de la presente invención puede estar presente en configuración racémica o enriquecida enantioméricamente, por ejemplo, en la configuración (R), (S) o (R,S). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un exceso enantiomérico del 50 %, al menos un exceso enantiomérico del 60 %, al menos un exceso enantiomérico del 70 %, al menos un exceso enantiomérico del 80 %, al menos un exceso enantiomérico del 90 %, al menos un exceso enantiomérico del 95 %, o al menos un exceso enantiomérico del 99 % en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en átomos con enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma cis-(Z)- o trans-(E).

- 15 De acuerdo con lo anterior, como se utiliza en el presente documento, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros geométricos, diastereoisómeros, isómeros ópticos, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diastereoisómeros, isómeros ópticos (antípodas), racematos o mezclas de los mismos.

- 20 Cualesquier mezclas de isómeros resultantes se pueden separar, en base a las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

- 25 Cualesquier racematos resultantes de los productos finales o intermedios se pueden resolver en las antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberar el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear de esta manera una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-O,O'-p-toluoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico.
- 30 Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) utilizando un adsorbente quiral.

- 35 Las mezclas de isómeros se pueden separar de una manera conocida por los expertos en la técnica en los isómeros individuales; los diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, mediante partición entre mezclas de solventes polifásicos, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice o por ejemplo mediante cromatografía líquida de presión media sobre una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y la separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenible, por ejemplo por medio de cristalización fraccionada, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

- 40 Dentro del alcance de este texto, sólo un grupo fácilmente eliminable que no sea un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa como "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos funcionales por dichos grupos protectores, los propios protectores y sus reacciones de escisión se describen, por ejemplo, en obras de referencia estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, en "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden eliminar fácilmente (es decir, sin la ocurrencia de reacciones secundarias no deseadas), por ejemplo, mediante solvolisis, reducción, fotólisis o, alternativamente, bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante escisión enzimática).

- 55 Los productos intermedios y finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización y similares.

Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente. El uso de

todos y cada uno de los ejemplos o lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionado en el presente documento tiene como único fin ilustrar mejor la invención y no supone una limitación al alcance de la invención reivindicada de otro modo.

Cualesquier etapas del proceso divulgadas en el presente documento se puede llevar a cabo bajo condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de solventes o diluyentes, que incluyen, por ejemplo, solventes o diluyentes que sean inertes frente a los reactivos utilizados y los disuelvan, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma  $H^+$ , dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactantes a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un rango de temperatura de desde alrededor de  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ . hasta aproximadamente  $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ , que incluyen, por ejemplo, desde aproximadamente  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . hasta aproximadamente  $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ ., por ejemplo desde  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . hasta  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a temperatura ambiente, desde  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . hasta  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, en su caso bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

Los solventes de los que se pueden seleccionar aquellos solventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanosatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases, tales como bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano, o mezclas de dichos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Dichas mezclas de solventes también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo mediante cromatografía o partición.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la composición comprende al menos dos portadores farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos en el presente documento. Para los fines de la presente invención, a menos que se indique lo contrario, los solvatos e hidratos se consideran generalmente composiciones. Preferiblemente, los portadores farmacéuticamente aceptables son estériles. La composición farmacéutica se puede formular para rutas de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en forma sólida (que incluye sin limitación cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (que incluye sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes o agentes tampón, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

Como se utiliza en el presente documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes y similares y combinaciones de los mismos, como lo sabrían los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). Salvo que cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

Normalmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con uno o más de: a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes. Los comprimidos pueden estar recubiertos con película o con recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del

grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no están recubiertos o están recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta manera una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva. Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen alrededor de 0.1-75 %, o contienen alrededor de 1-50 %, del ingrediente activo. Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un portador adecuado. Los portadores adecuados para administración transdérmica incluyen solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para facilitar el paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos tienen la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel. Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, en la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para suministro por aerosol o similar. Dichos sistemas de suministro tópico serán en particular apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles y similares. Por lo tanto, son especialmente adecuados para uso en formulaciones tópicas, que incluyen las cosméticas, bien conocidas en la técnica. Dichos pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes mejoradores de la tonicidad, tampones y conservantes. Como se utiliza en el presente documento, una aplicación tópica también se puede referir a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se pueden suministrar convenientemente en forma de polvo seco (solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mezclado, por ejemplo con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco o una presentación en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, aerosol, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contienen baja humedad y condiciones de baja humedad. Se puede preparar y almacenar una composición farmacéutica anhidra de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De acuerdo con lo anterior, las composiciones anhidras se empacan utilizando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua, de modo que se puedan incluir en kits de formulario adecuados. Los ejemplos de empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, contenedores de dosis unitaria (por ejemplo, viales), blísteres y paquetes de tiras.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad con la que se descompondrá el compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Dichos agentes, a los que se hace referencia en el presente documento como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sal, etc.

#### Usos profilácticos y terapéuticos

Los compuestos divulgados en el presente documento en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, propiedades moduladoras de la proteína TRPC y más particularmente inhibición de la actividad de la proteína TRPC6, por ejemplo, como se indica en pruebas in vitro e in vivo como se proporciona en las siguientes secciones y, por lo tanto, están indicados para terapia.

La presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la proteína TRPC6 al administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento. En ciertos aspectos, la enfermedad o trastorno adecuado para terapia mediante la administración del compuesto de la invención incluye, pero no se limita a, síndrome nefrótico, enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulopatía colapsante, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía por IGA, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, septicemia, hipertensión pulmonar, trastorno pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), insuficiencia cardíaca, apoplejía, tumor maligno o distrofia muscular. En ciertos casos, el paciente padece de síndrome nefrótico, nefropatía membranosa, e insuficiencia renal aguda.

En una realización específica, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad renal al administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento. En ciertas realizaciones, los pacientes que actualmente son asintomáticos pero tienen riesgo de desarrollar enfermedad renal son adecuados para la administración con un compuesto de la invención. Los métodos para tratar o prevenir la enfermedad renal incluyen, pero no se limitan a, métodos para tratar o prevenir el síndrome nefrótico, nefropatía membranosa, insuficiencia renal aguda, septicemia, insuficiencia renal crónica y nefropatía diabética.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de alrededor de 1-1000 mg de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de alrededor de 50-70 kg, o alrededor de 1-500 mg o alrededor de 1-250 mg o alrededor de 1-150 mg o alrededor de 0.5-100 mg, o alrededor de 1-50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, edad y condición individual, el trastorno o enfermedad o la gravedad del mismo que se está tratando. Un médico, clínico o veterinario con conocimientos básicos puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los ingredientes activos necesaria para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables mediante pruebas in vitro e in vivo utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar in vitro en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e in vivo por vía enteral, parenteral, ventajosamente intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosis in vitro puede variar entre alrededor de  $10^{-3}$  molar y  $10^{-9}$  concentraciones molares. Una cantidad terapéuticamente eficaz in vivo puede variar, dependiendo de la ruta de administración, entre alrededor de 0.1-500 mg/kg, o entre alrededor de 1-100 mg/kg.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante métodos in vitro e in vivo, tales como los que se describen en los ejemplos a continuación.

El compuesto de la presente invención se puede administrar simultáneamente con, o antes o después de, uno o más agentes terapéuticos adicionales. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente ruta de administración, o junto en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto divulgado en el presente documento y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la actividad de la proteína TRPC. En aspectos preferidos, la terapia es un tratamiento para el síndrome nefrótico, enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulopatía colapsante, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía por IGA, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, septicemia, hipertensión pulmonar, trastorno pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), insuficiencia cardíaca, apoplejía, tumor maligno, o distrofia muscular.

Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto divulgado en el presente documento y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto divulgado en el presente documento y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) en forma separada, por ejemplo, en forma de un kit.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se divulga en el presente documento y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un portador farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto divulgado en el presente documento. En una realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, una botella dividida o un paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de dicho kit es un blíster, como los que se utilizan normalmente para empacar comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación o para titular las composiciones separadas entre sí. Para facilitar el cumplimiento, el kit de la invención normalmente comprende direcciones de administración.

- 5 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden fabricar y/o formular por el mismo fabricante o por diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden combinar para formar una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación a los médicos (por ejemplo en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por el propio médico (o bajo la guía del médico)
- 10 poco antes de la administración; (iii) en el propio paciente, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

- De acuerdo con lo anterior, la invención proporciona el uso de un compuesto como se divulga en el presente documento para tratar una enfermedad o afección mediada por la actividad de la proteína TRPC, en la que el medicamento se prepara para administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el
- 15 uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o afección mediada por la actividad de la proteína TRPC, en la que el medicamento se administra con un compuesto como se divulga en el presente documento. En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto como se divulga en el presente documento para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado de síndrome nefrótico, enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulopatía colapsante, nefropatía membranosa, glomerulonefritis
- 20 membranoproliferativa, nefropatía por IGA, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, septicemia, hipertensión pulmonar, trastorno pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), insuficiencia cardíaca, apoplejía, tumor maligno, o distrofia muscular, en el que el medicamento se prepara para administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado de síndrome nefrótico, enfermedad de
- 25 cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulopatía colapsante, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía por IGA, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, septicemia, hipertensión pulmonar, trastorno pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), insuficiencia cardíaca, apoplejía, tumor maligno, o distrofia muscular, en el que el medicamento se administra con un compuesto como se divulga en el presente documento.

- 30 La invención también proporciona un compuesto como se divulga en el presente documento para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la actividad de la proteína TRPC, en la que el compuesto se prepara para administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la actividad de la proteína TRPC, en la que el otro agente terapéutico se prepara para administración con un
- 35 compuesto como se divulga en el presente documento. La invención también proporciona un compuesto como se divulga en el presente documento para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la actividad de la proteína TRPC, en la que el compuesto se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por la actividad de la proteína TRPC, en la que el otro agente terapéutico se
- 40 administra con un compuesto como se divulga en el presente documento.

- La invención también proporciona el uso de un compuesto como se divulga en el presente documento para tratar una enfermedad o afección mediada por la actividad de la proteína TRPC en la que el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o afección mediada por la actividad
- 45 de la proteína TRPC en la que el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo dentro de las 24 horas) con un compuesto como se divulga en el presente documento.

- Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar solas o en combinación con otras moléculas que se sabe que tienen un efecto beneficioso en el tratamiento de la enfermedad renal o más particularmente en el tratamiento de la FSGS, el síndrome nefrótico, las enfermedades de cambios mínimos o la enfermedad renal
- 50 diabética. Un régimen de terapia de combinación puede ser aditivo o puede producir resultados sinérgicos (por ejemplo, una mejora en la función renal que es mayor que la esperada para el uso combinado de los dos agentes). En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una terapia de combinación para prevenir y/o tratar la enfermedad renal o más particularmente la FSGS, el síndrome nefrótico o las enfermedades de cambios mínimos con un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico
- 55 seleccionado del grupo que consiste en ACE/ARB (tal como captopril, lisinopril o losartán), terapia con esteroides (tal como prednisona), inmunomoduladores (tales como micofenolato de mofetilo, tacrolimus o ciclosporina A), análogos de la hormona adrenocorticotrópica (tal como gel Acthar), anticuerpos anti-CD20 (tal como rituximab), bloqueadores de los canales de calcio (tales como amlodipino), diuréticos (tales como hidroclorotiazida), agentes antiplaquetarios (tales como dipiridamol), anticoagulantes (tales como heparina),
- 60 inhibidores de DPP-4 (tales como sitagliptina), inhibidores de SGLT2 (tales como dapagliflozina), antihiperlipidemia (tal como rosuvastatina), terapia para la anemia (darbepoetina alfa), o antihiperuricémico (febxostat).



En una realización, la invención proporciona un método para inhibir la actividad de una proteína TRPC, o más preferiblemente inhibir la actividad de la proteína TRPC6, en un sujeto, en la que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la definición de la Fórmula (I). La invención proporciona además métodos para inhibir la actividad de una proteína TRPC, o más preferiblemente inhibir la actividad de la proteína TRPC6 en un sujeto al administrar un compuesto como se divulga en el presente documento, en el que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto como se divulga en el presente documento.

En una realización, la invención proporciona un compuesto como se divulga en el presente documento, para uso como medicamento.

En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto como se divulga en el presente documento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto caracterizado por la actividad de una proteína TRPC, o más preferiblemente la actividad de la proteína TRPC6. En particular, la invención proporciona el uso de un compuesto como se divulga en el presente documento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por la actividad de una proteína TRPC, o más preferiblemente la actividad de la proteína TRPC6, por ejemplo, síndrome nefrótico, enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulopatía colapsante, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía por IGA, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, septicemia, hipertensión pulmonar, trastorno pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), insuficiencia cardíaca, apoplejía, tumor maligno, o distrofia muscular. En ciertos aspectos preferidos, la invención proporciona el uso de un compuesto como se divulga en el presente documento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por la actividad de la proteína TRPC6 seleccionada entre síndrome nefrótico, nefropatía membranosa e insuficiencia renal aguda.

En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto como se divulga en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto caracterizado por la actividad de una proteína TRPC, o más preferiblemente la actividad de la proteína TRPC6. Más particularmente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto caracterizado por la actividad de una proteína TRPC, o más preferiblemente la actividad de la proteína TRPC6, por ejemplo, síndrome nefrótico, enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulopatía colapsante, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía por IGA, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, septicemia, hipertensión pulmonar, trastorno pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), insuficiencia cardíaca, apoplejía, tumor maligno, o distrofia muscular. En ciertos aspectos preferidos, la invención proporciona el uso de un compuesto como se divulga en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de síndrome nefrótico, nefropatía membranosa e insuficiencia renal aguda.

En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto como se divulga en el presente documento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto caracterizado por la actividad de una proteína TRPC, o más preferiblemente la actividad de la proteína TRPC6. Más particularmente, la invención proporciona usos de los compuestos proporcionados en el presente documento en el tratamiento de una enfermedad o trastorno caracterizado por la actividad de una proteína TRPC, o más preferiblemente la actividad de la proteína TRPC6, por ejemplo, síndrome nefrótico, enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulopatía colapsante, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía por IGA, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, septicemia, hipertensión pulmonar, trastorno pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), insuficiencia cardíaca, apoplejía, tumor maligno, o distrofia muscular. En ciertas realizaciones, los usos de los compuestos proporcionados en el presente documento son para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de síndrome nefrótico, nefropatía membranosa e insuficiencia renal aguda.

En una realización específica, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para tratar o prevenir el síndrome nefrótico, nefropatía membranosa, insuficiencia renal aguda, septicemia, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, hipertensión pulmonar, trastorno pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), insuficiencia cardíaca, apoplejía, tumor maligno o distrofia muscular. En ciertas realizaciones, los pacientes que actualmente son asintomáticos pero tienen riesgo de desarrollar un síndrome nefrótico, nefropatía membranosa, insuficiencia renal aguda, septicemia, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, hipertensión pulmonar, trastorno pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), insuficiencia cardíaca, apoplejía, tumor maligno o distrofia muscular son adecuados para la administración con un compuesto de la invención. El uso en el tratamiento o prevención del síndrome nefrótico, nefropatía membranosa, insuficiencia renal aguda, septicemia, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, hipertensión pulmonar, trastorno pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), insuficiencia cardíaca, apoplejía, tumor maligno o distrofia muscular incluye, pero no se limita a, usos en el tratamiento o prevención de uno o más síntomas o aspectos del síndrome nefrótico, nefropatía membranosa, insuficiencia renal aguda, septicemia, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, hipertensión pulmonar,

trastorno pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), insuficiencia cardiaca, apoplejía, tumor maligno o distrofia muscular.

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procedimientos, en la que se utiliza como material de partida un producto intermedio obtenible en cualquier estadio de los mismos y se llevan a cabo las etapas restantes, o en la que los materiales de partida se forman in situ en las condiciones de reacción, o en la que los componentes de la reacción se utilizan en forma de sus sales o de materiales ópticamente puros.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no se deben interpretar como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados (°C). A menos que se indique lo contrario, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, normalmente entre alrededor de 15 mm Hg y 100 mm Hg (=20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

La invención se refiere también a aquellas formas del procedimiento en las que se utiliza como material de partida un compuesto obtenible como intermedio en cualquier estadio del procedimiento y se llevan a cabo las etapas restantes del proceso, o en las que se forma un material de partida en las condiciones de reacción o se utiliza en forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en forma de una sal, o se produce un compuesto obtenible mediante el procedimiento de acuerdo con la invención bajo las condiciones del proceso y se procesa adicionalmente in situ.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por una persona con conocimientos básicos en la técnica.

#### Experimental

A menos que se indique lo contrario, todos los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional. Todas las partes están expresadas en peso y las temperaturas en grados centígrados a menos que se indique lo contrario. Todas las reacciones asistidas por microondas se llevaron a cabo con un Sintetizador Smith de Biotage. Los datos espectrales de masas se determinaron mediante la técnica de ionización por electropulverización. Todos los ejemplos se purificaron hasta una pureza > 95 % según lo determinado por cromatografía líquida de alto rendimiento. A menos que se indique lo contrario, las reacciones se realizaron a temperatura ambiente.

Los materiales disponibles comercialmente se adquirieron de Sigma Aldrich, HDH Pharma, Pharmablock, Alfa Aesar, Enovation Chemicals y Combi-Blocks.

Los nombres de compuestos, es decir, los nombres IUPAC, para los compuestos descritos en la presente solicitud se generaron utilizando el software de nombres de compuestos ChemDraw.

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

CDI - 1,1'-carbonildiimidazol

MCD - diclorometano

DMSO - sulfóxido de dimetilo

DMF - N,N-dimetilformamida

THF - tetrahidrofurano

Et<sub>2</sub>O - éter dietílico

AcOEt - acetato de etilo

EtOH - alcohol etílico

Ms - mesilato

MeCN - acetonitrilo

MeOH - alcohol metílico

SFC - cromatografía de fluidos supercríticos

TFA - ácido trifluoroacético

tmp - 2,2,6,6-tetrametilpiperidina

h - hora

min - minuto

T.amb - temperatura ambiente (22-25 °C)

5 mL mililitros

μL microlitros

g gramos

μg microgramos

mg miligramos

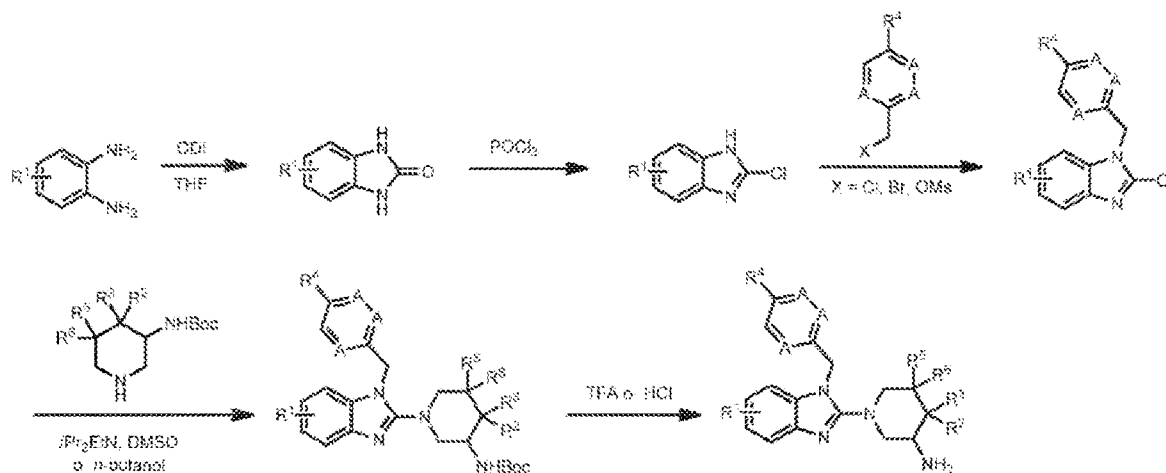
10 μmol micromolares

#### Método general de preparación

Los compuestos descritos en el presente documento se preparan utilizando técnicas conocidas por un experto en la materia a través de las secuencias de reacción representadas en los esquemas 1-6, así como mediante otros métodos. Además, en los siguientes esquemas, donde se mencionan ácidos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, solventes, etc. específicos, se entiende que se pueden utilizar otros ácidos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, solventes, etc. adecuados y están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

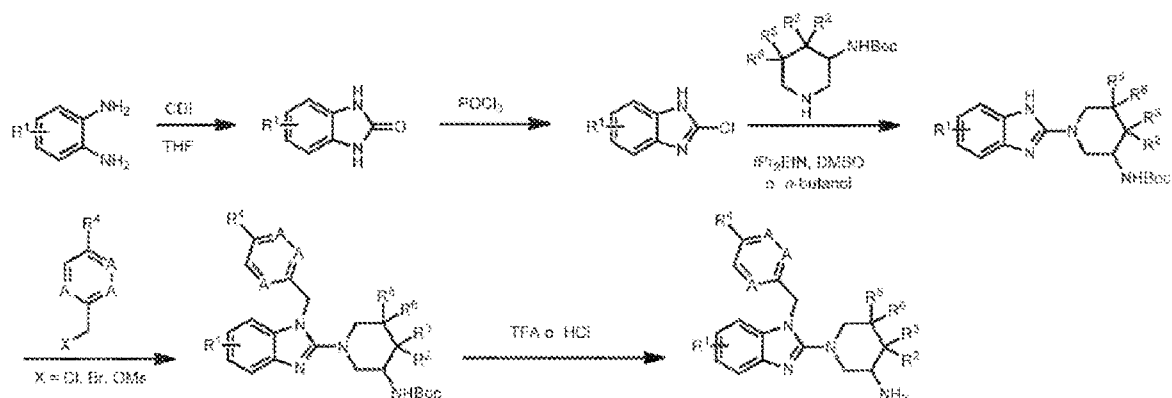
La síntesis de compuestos seleccionados de la presente invención se preparó como se describe en el Esquema 1. El acoplamiento CDI de la bis-anilina deseada proporcionó la bencimidazolona correspondiente. El sometimiento a reflujo de  $\text{POCl}_3$  suministró el clorobencimidazol. Estos intermedios se podrían alquilar con una variedad de electrófilos y luego someter a condiciones de  $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$  para proporcionar los penúltimos intermedios protegidos con Boc. La exposición a una variedad de ácidos efectuó la desprotección de Boc para proporcionar los productos finales.

Esquema 1



En el Esquema 2 se muestra un enfoque alternativo a los intermedios de bencimidazol que se utilizó para sintetizar compuestos adicionales en la presente invención. El acoplamiento CDI de la bis-anilina deseada proporcionó la bencimidazolona correspondiente. El sometimiento a reflujo de  $\text{POCl}_3$  suministró el clorobencimidazol. Estos intermedios se calentaron con base y nucleófilo para proporcionar los productos de  $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ . La alquilación con una variedad de electrófilos seguida de desprotección ácida de Boc proporcionó los compuestos finales.

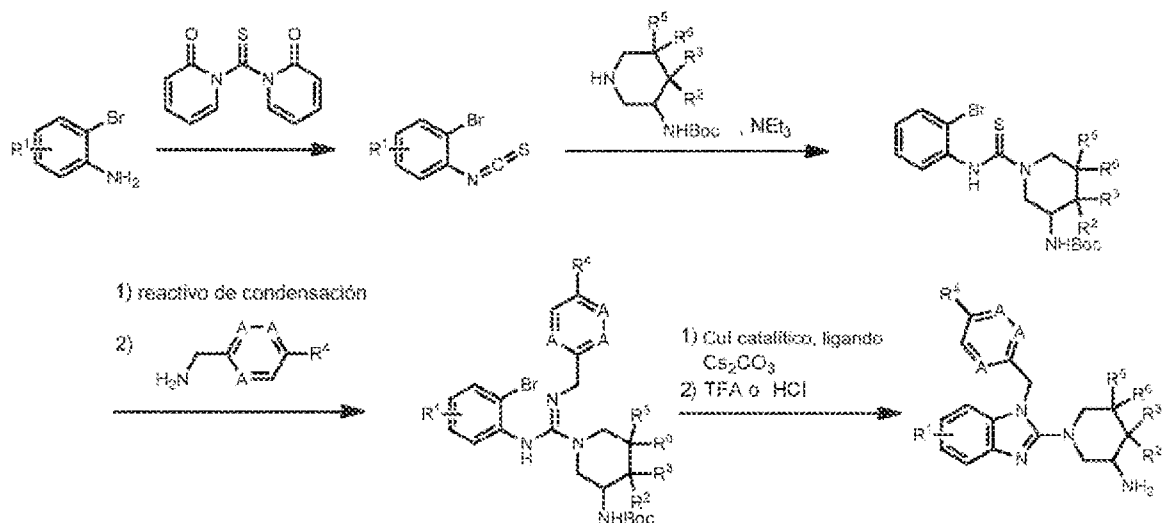
Esquema 2



Adicionalmente, los ejemplos de esta invención se podrían sintetizar mediante los métodos que se muestran en el Esquema 3-6.

Esquema 3

- 5 La formación de isotiocianato se logró utilizando una variedad de reactivos. La adición de aminas secundarias seguida de condensación con aminas primarias proporcionó la guanidina sustituida correspondiente. Las ciclizaciones intramoleculares se lograron utilizando catálisis de cobre. La desprotección final con Boc ácida proporcionó los compuestos deseados.

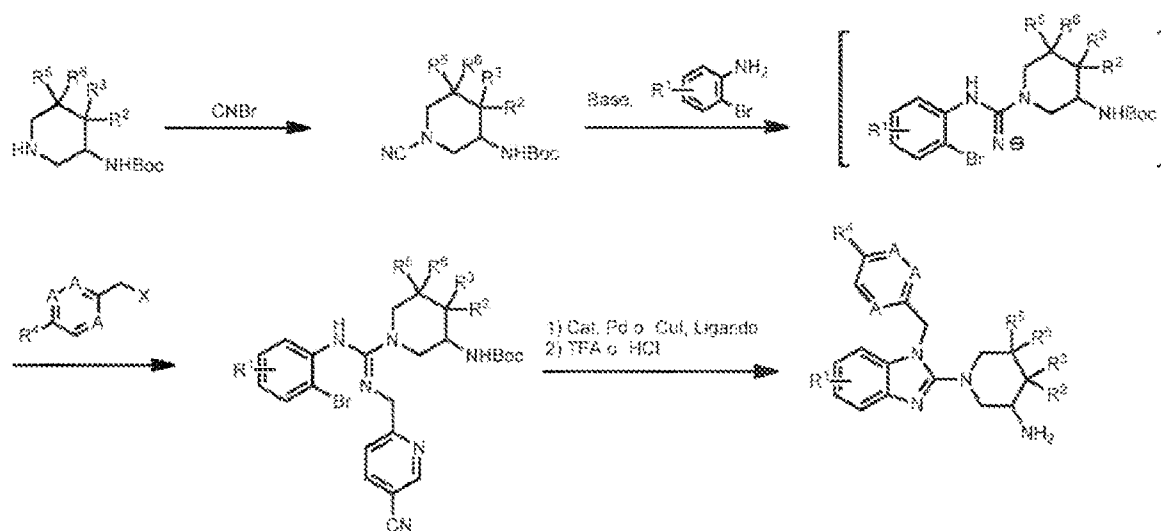


Esquema 4

10

El sometimiento de piperidinas sustituidas a bromuro de cianógeno proporcionó los correspondientes piperidina-1-carbonitrilos. Estos fueron susceptibles al ataque nucleófilo de una variedad de nucleófilos de anilina, que luego fueron atrapados con electrófilos bencílicos. La guanidina correspondiente experimentó un acoplamiento cruzado intramolecular bajo catálisis de paladio y cobre. La desprotección final con Boc en condiciones ácidas proporcionó los compuestos deseados.

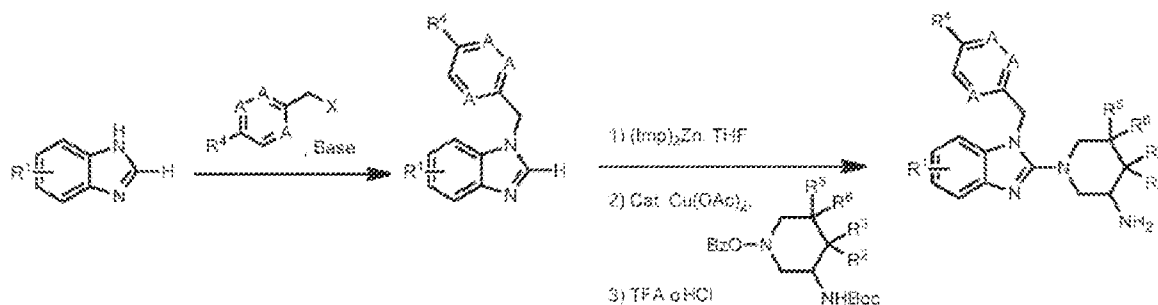
15



Esquema 5

Se alquilaron benzimidazoles con una variedad de electrófilos y bases. Estos intermediarios se sometieron a  $\text{Zn}(\text{tmp})_2$ , catálisis de cobre y benzoilhidroxilaminas para proporcionar los productos aminados. El sometimiento final a condiciones ácidas de desprotección de Boc produjo los productos deseados.

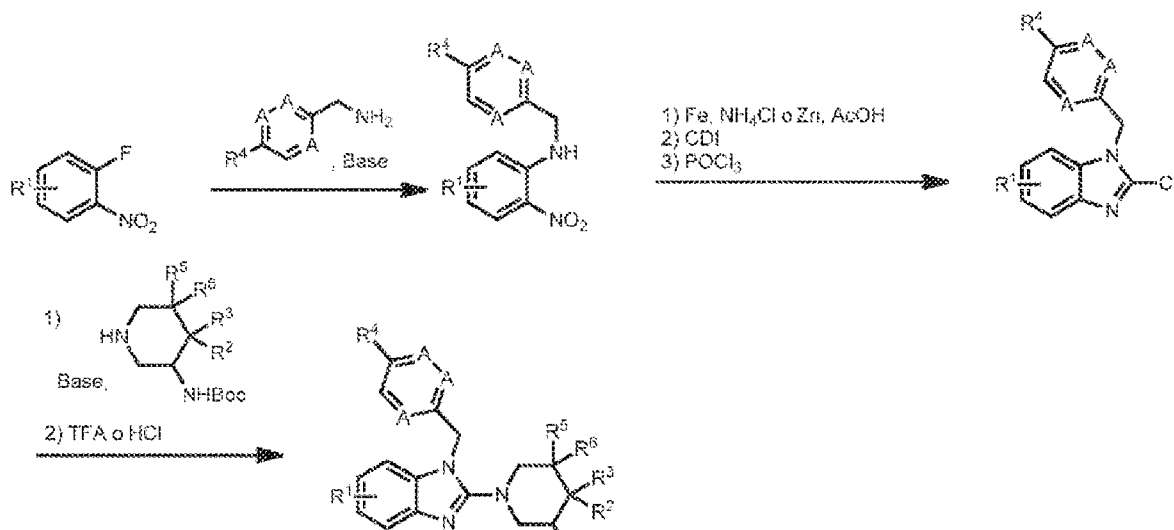
5



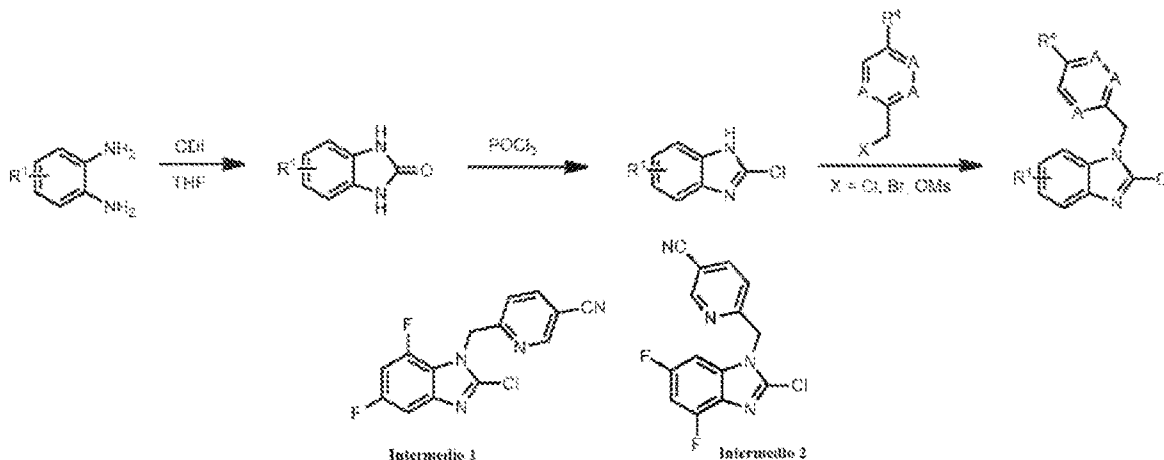
Esquema 6

Las transformaciones de  $\text{SnAr}$  se llevaron a cabo en fluoro-nitrobenzenos sustituidos utilizando aminas bencílicas primarias y base. Los intermediarios nitro correspondientes se redujeron con hierro o zinc, y luego se sometieron a acoplamientos CDI y reacciones de cloración con  $\text{POCl}_3$ . Estos intermediarios se volvieron a someter a condiciones de  $\text{SnAr}$  y luego se desprotegeron con Boc en condiciones ácidas para proporcionar los compuestos finales.

10



Esquema 7. Síntesis general de intermedios alquilados



Intermedio 1: 6-((2-cloro-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo

Intermedio 2: 6-((2-cloro-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo

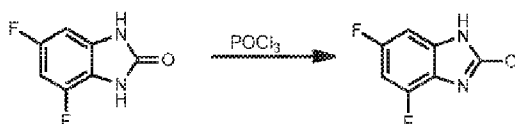


5

Etapla 1. 4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

3,5-difluorobenceno-1,2-diamina (210.0 g, 1.457 mol, 1.0 equiv) y CDI (236.0 g, 1.457 mol, 1.0 equiv) se disolvieron en THF anhidro (2.5 L, 11.9 mL/g) y se agitaron durante 12h a temperatura ambiente. La LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con agua (6.0 L) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 6.0 L). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona cruda como sólido negro que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.20 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 6.85 (td, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H). MS (ESI, ion pos.) m/z: 171.0 [M+1]

10

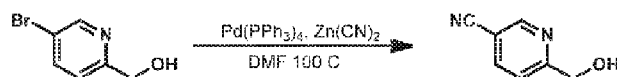


15

Etapla 2. 2-cloro-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol

Se suspendió 4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (180.0 g, 1.058 mol, 1.0 equiv) en POCl<sub>3</sub> (2.0 L) y se calentó bajo agitación a 110 °C durante 2 h, momento en el que la LCMS indicó la finalización de la reacción. Se eliminó el exceso de POCl<sub>3</sub> mediante destilación al vacío y el residuo restante se diluyó con acetonitrilo (1.0 L) y solución de bicarbonato de sodio sat. ac. (1.0 L), luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 4.0 L). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-cloro-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol como un sólido marrón que se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.40 (bs, 1H), 7.31 - 7.03 (m, 2H). MS (ESI, ion pos.) m/z: 189.0 [M+1].

20



25

Etapla 3. 6-(hidroximetil)nicotinonitrilo

Se disolvieron (5-bromopiridin-2-il)metanol (75.0 g, 399.0 mmol, 1.0 equiv), cianuro de zinc (141.0 g, 1.197 mol, 3.0 equiv) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (46.1 g, 39.9 mmol, 0.1 equiv) en N,N-dimetilformamida (750.0 mL, 10.0 mL/g) y se desgasificaron con nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 2 h. La LCMS indicó la formación del producto. Una vez completada la reacción, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (700 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 700 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice (malla 230-400) y se purificó a través de

30

una columna de gel de sílice preempacada Biotage Isolera-one, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 40 % en hexano para proporcionar 6-(hidroximetil)nicotinonitrilo como un sólido blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.93 (dt,  $J$  = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 8.32 - 8.28 (m, 1H), 7.66 (dt,  $J$  = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 5.68 (td,  $J$  = 5.9, 0.8 Hz, 1H), 4.64 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H). MS (ESI, ion pos.)  $m/z$ : 135.0  $[M+1]$



5

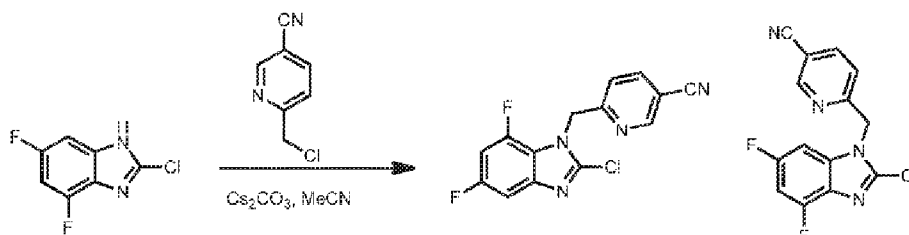
#### Etapas 4. 6-(clorometil)nicotinonitrilo y metanosulfonato de (5-cianopiridin-2-il)metilo

Se disolvió 6-(hidroximetil)nicotinonitrilo (25.0 g, 186.0 mmol, 1.0 equiv) en diclorometano (360.0 mL, 14.4 mL/g) y se enfrió a 0 °C. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (48.8 mL, 280.0 mmol, 1.5 equiv), seguida de la adición en forma de gotas de cloruro de metanosulfonilo (16.0 g, 205.0 mmol, 1.1 equiv) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 45 min. La LCMS indicó la formación del producto. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con DCM (2 × 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener material crudo que se adsorbió en un tapón de gel de sílice (malla 230-400) y se purificó por cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempacada Biotage Isolera-one, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 15 % en hexano para proporcionar 6-(clorometil)nicotinonitrilo (VI) como un sólido amarillento. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.03 (dd,  $J$  = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 8.38 (dd,  $J$  = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J$  = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H). Una elución adicional de la columna con un gradiente de acetato de etilo al 50 % en hexano proporcionó metanosulfonato de 5-cianopiridin-2-il)metilo como un sólido marrón. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.06 (dt,  $J$  = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 8.41 (dt,  $J$  = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J$  = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 5.42 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H). MS (ESI, ion pos.)  $m/z$ : 213.2  $[M+1]$ . Ambos compuestos fueron electrófilos competentes en la alquilación (etapa 5).

10

15

20



#### Etapas 5. 6-((2-cloro-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo y 6-((2-cloro-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo

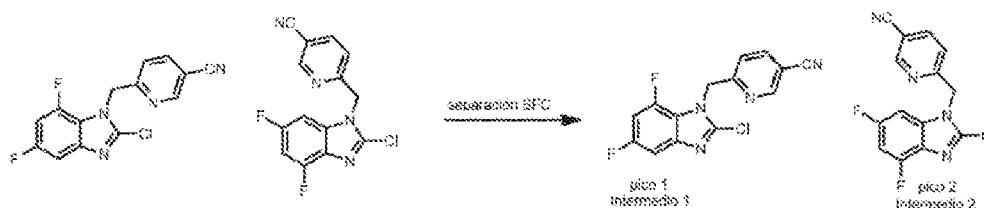
Se disolvieron 2-cloro-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol (50.0 g, 265.0 mmol, 1.0 equiv) y 6-(clorometil)nicotinonitrilo (40.5 g, 265.0 mmol, 1.0 equiv) en acetonitrilo (500.0 mL, 10.0 mL/g) a temperatura ambiente. Se agregó carbonato de cesio (138.0 g, 427.0 mmol, 1.6 equiv) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se adsorbió en un tapón de gel de sílice (malla 60-120) y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 25 % en hexano para proporcionar 6-((2-cloro-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo y 6-((2-cloro-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo como una mezcla de isómeros (sólido amarillo claro). En algunos casos, la mezcla de isómeros se llevó a cabo sin separación y en otros los isómeros se separaron en este estado.

25

30

35

#### Etapas 6. Separación de 6-((2-cloro-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo (Intermedio 1) y 6-((2-cloro-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo (Intermedio 2)

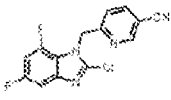


Se disolvió 1.0 g de muestra en 20 mL de metanol, columna Lux C4 (250 × 50 mm, 5  $\mu\text{m}$ ), fase móvil: 70:30 (A:B), A: CO<sub>2</sub> líquido, B: Metanol, Caudal: 120 mL/min, Longitud de onda: 220 nm, Carga de muestra:

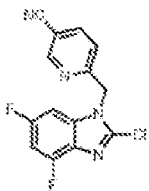
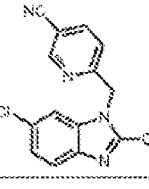
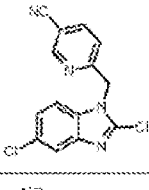
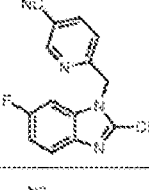
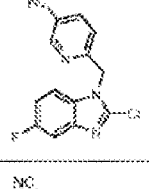
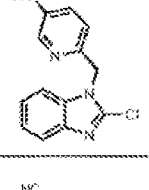
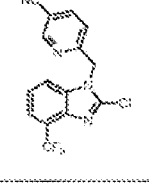
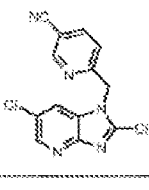
40

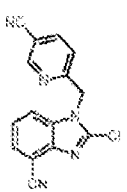
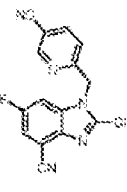
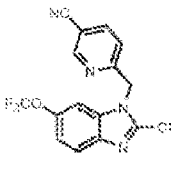
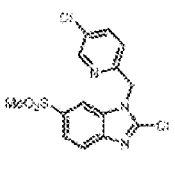
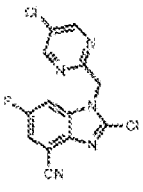
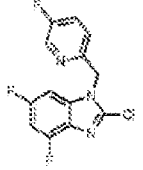
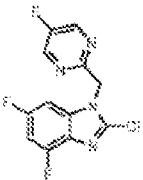
- 100 mg/inyección, Presión de entrada: 200-210 bar, Tiempo de ciclo: 3.5, Tiempo de ejecución: 10. En total, (51.0 g de mezcla de isómeros) se separaron mediante SFC para obtener 6-((2-cloro-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo. (Intermedio 1, pico 1) y 6-((2-cloro-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo (Intermedio 2, pico 2) como sólidos amarillos. Pico 1: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 11.9, 10.3, 2.2 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H). MS (ESI, ion pos.) m/z: 304.0 [M+1]. Pico 2: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.91 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 8.37 (ddd, J = 8.2, 4.4, 2.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.20 (tdd, J = 10.7, 4.5, 2.1 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 3.8 Hz, 2H). MS (ESI, ion pos.) m/z: 304.0 [M+1].
- 10 Los siguientes intermedios se sintetizaron utilizando una secuencia análoga a la utilizada para sintetizar los Intermedios 1 y 2 y el Esquema general 7 anterior:

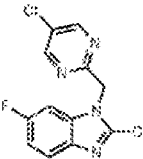
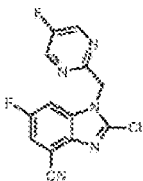
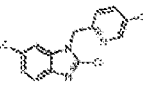
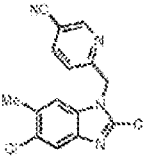
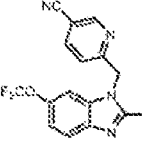
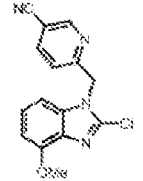
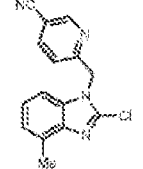
Tabla 1. Intermedios alquilados

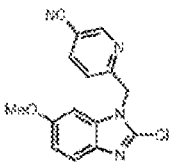
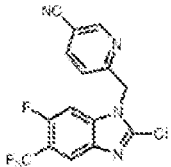
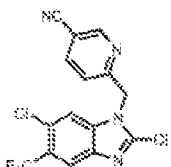
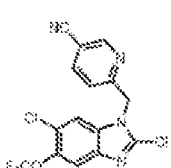
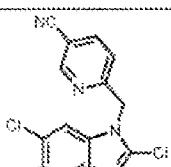
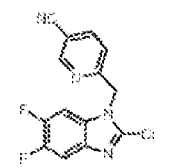
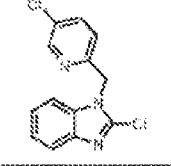
| Int # | Estructura                                                                        | Nombre del Compuesto                                                    | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                             | MS MH+ | Condiciones De Separación           |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------|
| 1     |  | 6-((2-cloro-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 11.9, 10.3, 2.2 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H) | 304.0  | Columna Lux C4, 30% de MeOH, pico 1 |

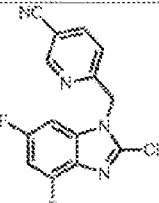
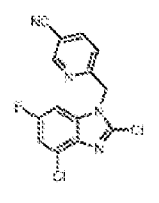
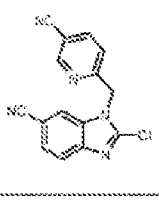
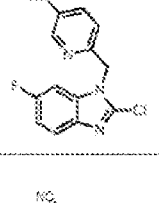
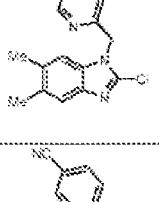
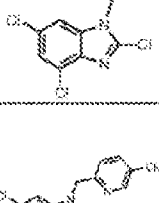
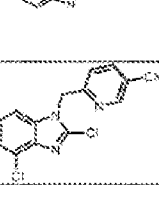


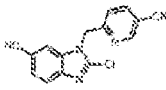
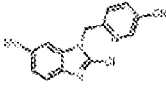
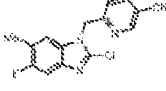
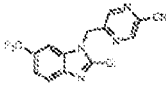
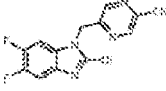
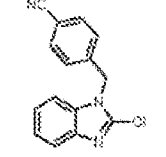
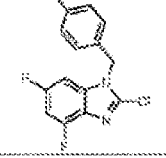
| Int #          | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                            | RMN 1H                                                                                                                                                                                                                                                   | MS MH+ | Condiciones De Separación                       |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------|
| 2              |    | 6-((2-cloro-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)nicotino nitrilo        | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>δ 8.91 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 8.37 (ddd, J = 8.2, 4.4, 2.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 10.7, 4.5, 2.1 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 3.8 Hz, 2H) | 304.0  | Columna Lux C4, 30% de MeoH, pico 2             |
| 3              |    | 6-((2,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)nicotino nitrilo                 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>δ 8.90 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H)                                     | 303.0  | YMC Amyose SA, Metanol THF (70:30) 40 %; pico 1 |
| 4              |    | 6-((2,5-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)nicotino nitrilo                 | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>δ 8.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H)                                           | 303.0  | YMC Amyose SA, Metanol THF (70:30) 40 %; pico 2 |
| 5              |   | 6-((2-cloro-6-fluoro-1H-benzof[d]imidazol-1-yl)metil)nicotino nitrilo           | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>δ 8.93 – 8.86 (m, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.17 – 7.06 (m, 1H), 5.75 (s, 2H)                                                     | 287.0  | YMC Amyose SA, Metanol THF (70:30) 40 %; pico 1 |
| 6              |  | 6-((2-cloro-5-fluoro-1H-benzof[d]imidazol-1-yl)metil)nicotino nitrilo           | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>δ 8.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.34 (dt, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.59 (tq, J = 7.5, 2.2 Hz, 2H), 7.48 (dq, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 7.24 – 7.05 (m, 1H), 5.77 (s, 2H)                                     | 287.0  | YMC Amyose SA, Metanol THF (70:30) 40 %; pico 2 |
| 7              |  | 6-((2-cloro-1H-benzof[d]imidazol-1-yl)metil)nicotino nitrilo                    | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ):<br>δ 8.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 3H), 7.30 – 7.245 (m, 2H), 5.76 (s, 2H)                                                                               | 269.2  | —                                               |
| 8              |  | 6-((2-cloro-4-(trifluorometil)-1H-benzof[d]imidazol-1-yl)metil)nicotino nitrilo | —                                                                                                                                                                                                                                                        | 337.2  | —                                               |
| 9 <sup>a</sup> |  | 6-((2,6-dicloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-yl)metil)nicotino nitrilo            | —                                                                                                                                                                                                                                                        | 304.0  | Separado en producto final                      |

| Int #           | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                                 | RMN 1H | MS MH+ | Condiciones De Separación  |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|----------------------------|
| 10              |    | 2-cloro-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo            | --     | 294.0  | --                         |
| 11              |    | 2-cloro-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo   | --     | 312.2  | --                         |
| 12 <sup>a</sup> |    | 6-((2-cloro-6-(trifluorometoxi)-1H-benzof[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo      | --     | 353.2  | Separado en producto final |
| 13 <sup>a</sup> |  | 2-cloro-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-(metilsulfonil)-1H-benzo[d]imidazol         | --     | 357.8  | Separado en producto final |
| 14              |  | 2-cloro-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo | --     | 323.8  | --                         |
| 15 <sup>a</sup> |  | 2-cloro-4,6-difluoro-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-benzof[d]imidazol            | --     | 298.0  | Separado en producto final |
| 16 <sup>a</sup> |  | 2-cloro-4,6-difluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzof[d]imidazol          | --     | 299.0  | Separado en producto final |

| Int #           | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                                  | RMN <sup>1</sup> H | MS MH+ | Condiciones De Separación  |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------|----------------------------|
| 17 <sup>a</sup> |    | 2-cloro-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol                 | --                 | 297.0  | Separado en producto final |
| 18              |    | 2-cloro-6-fluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo | --                 | 306.2  | --                         |
| 19 <sup>a</sup> |    | 6-((2-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo         | --                 | 337.0  | Separado en producto final |
| 20 <sup>a</sup> |  | 6-((2,5-dicloro-6-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo                | --                 | 317.0  | Separado en producto final |
| 21 <sup>a</sup> |  | 6-((2-cloro-6-(difluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo         | --                 | 335.0  | Separado en producto final |
| 22              |  | 6-((2-cloro-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo                   | --                 | 299.2  | Separado en producto final |
| 23              |  | 6-((2-cloro-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo                    | --                 | 283.2  | --                         |

| Int #           | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                                    | RMN 1H | MS MH+ | Condiciones De Separación  |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|----------------------------|
| 24 <sup>a</sup> |    | 6-((2-cloro-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotino nitrilo                    | --     | 299.2  | Separado en producto final |
| 25 <sup>a</sup> |    | 6-((2-cloro-6-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotino nitrilo | --     | 355.0  | Separado en producto final |
| 26 <sup>a</sup> |    | 6-((2,6-dicloro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotino nitrilo      | --     | 371.0  | Separado en producto final |
| 27 <sup>a</sup> |  | 6-((2,6-dicloro-5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotino nitrilo     | --     | 387.0  | Separado en producto final |
| 28              |  | 6-((2,5,6-tricloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotino nitrilo                      | --     | 337.0  | --                         |
| 29              |  | 6-((2-cloro-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotino nitrilo                | --     | 305.1  | --                         |
| 30              |  | 2-cloro-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol                              | --     | 278.2  | --                         |

| Int #           | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                       | RMN 1H | MS MH+ | Condiciones De Separación  |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------|--------|----------------------------|
| 31 <sup>a</sup> |    | 6-((2-cloro-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo    | --     | 305.2  | Separado en producto final |
| 32              |    | 6-((2,4-dicloro-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo    | --     | 321.0  | --                         |
| 33 <sup>a</sup> |    | 2-cloro-1-((5-cianopiridina-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | --     | 294.0  | Separado en producto final |
| 34 <sup>a</sup> |  | 6-((2-cloro-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo        | --     | 287.0  | Separado en producto final |
| 35              |  | 6-((2-cloro-5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo     | --     | 297.0  | --                         |
| 36              |  | 6-((2,4,6-tricloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo          | --     | 336.8  | --                         |
| 37 <sup>a</sup> |  | 6-((2,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo             | --     | 304.0  | Separado en producto final |
| 38              |  | 6-((2,4-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo             | --     | 304.2  | --                         |

| Int #           | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                                  | RMN <sup>1</sup> H | MS MH <sup>+</sup> | Condiciones De Separación  |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|
|                 |                                                                                     | il)metil)nicotinonitrilo                                                              |                    |                    |                            |
| 39 <sup>a</sup> |    | 2-cloro-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo             | --                 | 294.2              | Separado en producto final |
| 40 <sup>a</sup> |    | 6-((2-cloro-6-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo                    | --                 | 283.2              | Separado en producto final |
| 41 <sup>a</sup> |    | 6-((2-cloro-5-fluoro-6-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo           | --                 | 301.2              | Separado en producto final |
| 42 <sup>a</sup> |  | 5-((2-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)pirazina-2-carbonitrilo | --                 | 338.2              | Separado en producto final |
| 43              |  | 5-((2-cloro-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)pirazina-2-carbonitrilo       | --                 | 306.2              | --                         |
| 44 <sup>a</sup> |  | 4-((2-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo                               | --                 | 268.2              | --                         |
| 45 <sup>a</sup> |  | 4-((2-cloro-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo                  | --                 | 304.2              | Separado en producto final |

| Int #           | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                   | RMN 1H | MS MH+ | Condiciones De Separación  |
|-----------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|----------------------------|
|                 |            | il)metil)benzo nitrilo                                                                 |        |        |                            |
| 46 <sup>a</sup> |            | 2-cloro-1-(4-cianobencil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo                           | --     | 293.2  | Separado en producto final |
| 47 <sup>a</sup> |            | 2-((2-cloro-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)pirimidina-5-carbonitrilo          | --     | 288.2  | Separado en producto final |
| 48 <sup>a</sup> |            | 2-cloro-6-fluoro-1-((5-metoxipirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol                 | --     | 293.2  | Separado en producto final |
| 49 <sup>a</sup> |            | 2-(2-cloro-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida | --     | 324.2  | Separado en producto final |
| 50 <sup>a</sup> |            | 2-(2-cloro-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida | --     | 336.0  | Separado en producto final |
| 51 <sup>a</sup> |            | 2-(2-cloro-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida                     | --     | 268.2  | Separado en producto final |
| 52              |            | 2-(2-cloro-4-ciano-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-                       | --     | 349.2  | --                         |

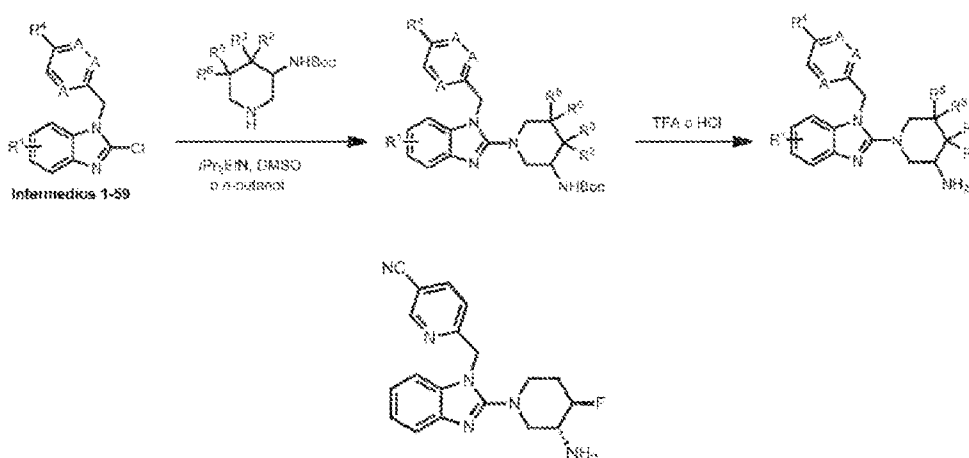
| Int #           | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                            | RMN 1H | MS MH+ | Condiciones De Separación  |
|-----------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|----------------------------|
|                 |            | (2,2,2-trifluoroetil)acetamida                                                                  |        |        |                            |
| 53 <sup>a</sup> |            | 2-(2-cloro-6-fluoro-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida | --     | 354.2  | Separado en producto final |
| 54 <sup>a</sup> |            | 6-((2-cloro-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)nicotinonitrilo              | --     | 338.2  | Separado en producto final |
| 55 <sup>a</sup> |            | 1-(azetidin-1-il)-2-(6-bromo-2-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etanona                           | --     | 329.2  | Separado en producto final |
| 56 <sup>a</sup> |            | 2-(2-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetanol                       | --     | 348.2  | Separado en producto final |
| 57 <sup>a</sup> |            | 2-(2,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida                                   | --     | 273.0  | Separado en producto final |
| 58 <sup>a</sup> |            | 2-(2-cloro-6-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida                   | --     | 322.2  | Separado en producto final |



| Int #           | Estructura                                                                        | Nombre del Compuesto                                                      | RMN 1H | MS MH+ | Condiciones De Separación  |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------|--------|----------------------------|
| 59 <sup>a</sup> |  | 2-(2-cloro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetanol | ---    | 264.2  | Separado en producto final |

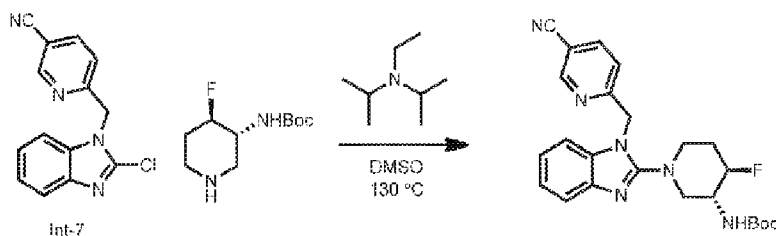
[a] Mezcla de isómeros formados a través de bencilación no selectiva que se separaron en el producto final o en el penúltimo intermedio.

Esquema 8. Avance de intermedios alquilados a productos finales



5

**Ejemplo 38:** 6-((1-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo

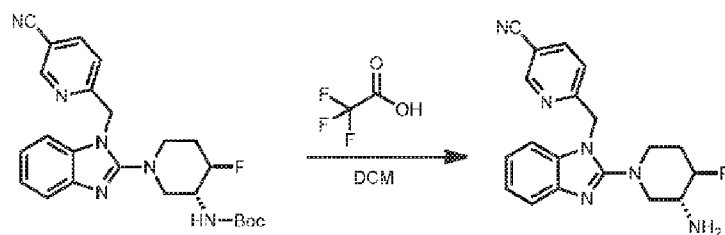


Etapa 1. ((3R,4R)-1-(1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo

10 1,1'-dimetiltriethylamina (1.300 ml, 7.44 mmol), ((3R,4R)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (0.975 g, 4.47 mmol), 6-((2-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinotriilo (Intermedio 7, 1 g, 3.72 mmol) y sulfóxido de dimetilo (7.44 ml) se combinaron en un matraz y se calentaron a 130 °C durante 36 horas. La mezcla se enfrió, se vertió en agua y luego se extrajo con EtOAc (3X). Los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El material crudo se cargó en un cartucho RediSep ISCO de 80 g, eluyendo con EtOAc al 10-50 % en heptanos para proporcionar ((3R,4R)-1-(1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo como una espuma de color naranja claro. MS (ESI, ion pos.) m/z: 451.2 [M+1]

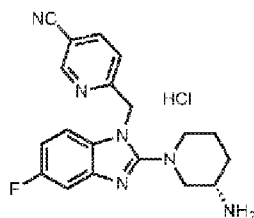
Nota: el n-butanol es un sustituto competente para el DMSO. Las piperidinas difluoradas requirieron calentamiento a 150 C.

20 Procedimiento de desprotección de Boc con TFA (Procedimiento B)

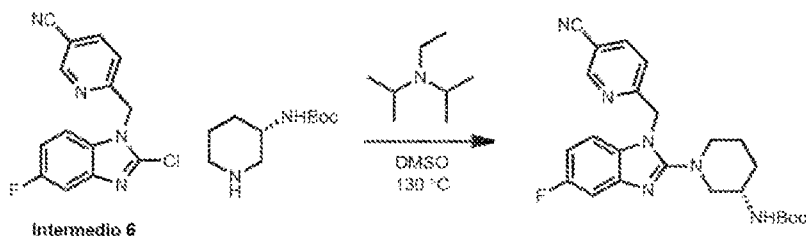


Etapa 2. 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo (Ejemplo 43)

Se disolvió ((3R,4R)-1-(1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (1.31 g, 2.91 mmol, 1 equiv) en DCM (10 mL) y se gotó lentamente en un matraz de TFA enfriado (0 °C) (~10 mL). Después de 1 hora, se completó la desprotección. La mezcla se vertió en una columna SCX (previamente humedecida con MeOH), se enjuagó con MeOH y luego se eluyó con amoníaco metanólico. El amoníaco metanólico se concentró y el aceite naranja claro se redisolvió en MeCN/agua, se congeló y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 8.81-8.92 (m, 1 H), 8.23 (dd, J=8.30, 2.08 Hz, 1 H), 7.49-7.66 (m, 2H), 7.17-7.39 (m, 3H), 5.64 (s, 2H), 4.69-4.86 (m, 1H), 3.92-4.06 (m, 1H), 3.61-3.79 (m, 2H), 3.20-3.32 (m, 2H), 2.24-2.41 (m, 1H), 1.92-2.14 (m, 1H). (ESI, ion pos.) m/z: 351.2 [M+1]



**Ejemplo 45:** Clorhidrato de 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo



Etapa 1. (1-(1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (S)-tert-butilo

A una suspensión de 6-((2-cloro-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo (150 mg, 0.523 mmol) y base de Hunig (137 µl, 0.785 mmol) en 1-butanol (2093 µl) se agregó piperidin-3-ilcarbamato de (S)-tert-butilo (115 mg, 0.576 mmol). La reacción se agitó a 130 °C durante la noche. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo al 20-100 % en heptano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. (ESI, ion pos.) m/z: 451.2 [M+1]

Desprotección de Boc con HCl (Procedimiento A)

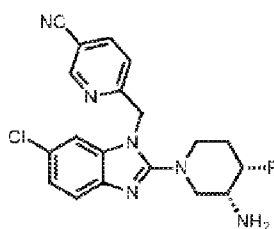


Clorhidrato de (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo (**Ejemplo 51**)

Etapa 2. Se disolvió 1-(1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (S)-tert-butilo (77 mg) en dioxano (2 mL) y se agregó HCl 4 N en dioxano (585 µL, 2.340 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, el análisis LC/MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró en vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.94 (s, 1H), 8.48 (br s, 2H), 8.40 (dd, J=2.18, 8.19 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.19 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=2.85, 8.66 Hz, 2H), 7.14 (dt, J=2.38, 9.33 Hz, 1H), 5.65-5.84 (m, 2H), 3.89 (br d, J=10.57 Hz, 1H), 3.28-3.52 (m, 3H), 3.18 (br t, J=9.80 Hz, 1H), 1.94-2.02 (m, 1H), 1.81-1.93 (m, 1H), 1.47-1.72 (m, 2H). (ESI, ion pos.) m/z: 351.0 [M+1].

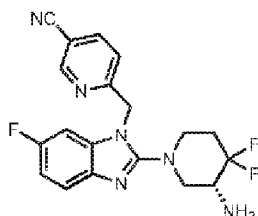
Nota: La sal de HCl a veces se convertía en una forma de base libre utilizando un tratamiento acuoso o utilizando cromatografía de intercambio iónico. El aislamiento de la sal o base libre se especifica en la tabla.

Los siguientes compuestos se elaboraron de manera análoga a la descrita anteriormente:



**Ejemplo 8:** 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo

El 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo se sintetizó en una escala de 1 mmol siguiendo un procedimiento análogo a la secuencia descrita anteriormente utilizando la desprotección TFA Boc (procedimiento B). Se separó en el intermedio Boc: Chiralcel OD-H, IPA al 25 %, pico 1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 8.86 (d, J=1.30 Hz, 1H), 8.14-8.20 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.56 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.08 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=1.95, 8.43 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.33-4.50 (m, 1H), 3.53-3.61 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.02-3.20 (m, 2H), 2.95 (dd, J=8.69, 12.33 Hz, 1H), 2.12-2.24 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 1H). (ESI, ion pos.) m/z: 387.2 [M+1].



**Ejemplo 93:** (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo

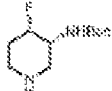
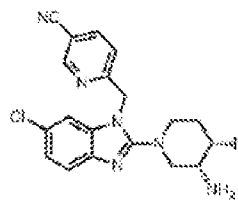
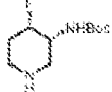
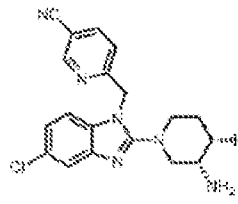
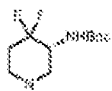
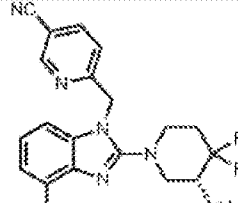
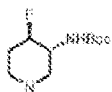
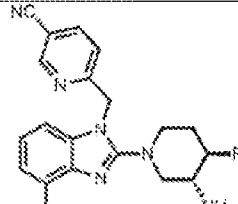
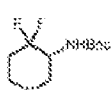
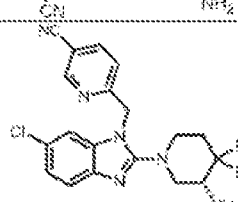
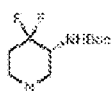
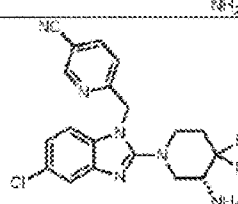
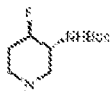
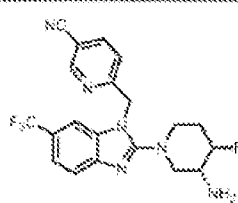
El (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo se sintetizó en una escala de 1.9 mmol siguiendo un procedimiento análogo a la secuencia descrita anteriormente, utilizando la desprotección TFA Boc (procedimiento B). Se separó en el intermedio clorobencimidazol (YMC Amyose SA, Metanol THF (70:30) 40 %; pico 1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 8.84 (d, J=1.82 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=2.08, 8.30 Hz, 1H), 7.40-7.52 (m, 2H), 6.91-7.00 (m, 2H), 5.47-5.62 (m, 2H), 3.34-3.54 (m, 2H), 3.08-3.28 (m, 3H), 2.21-2.36 (m, 1H), 2.00-2.21 (m, 1H). (ESI, ion pos.) m/z: 351.0 [M+1].

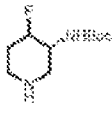
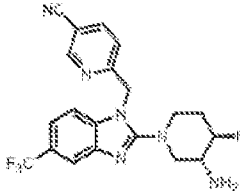
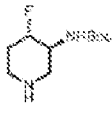
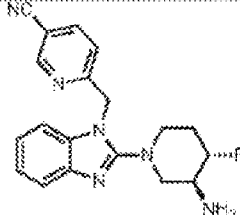
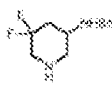
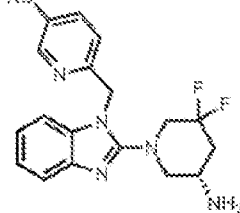
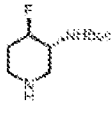
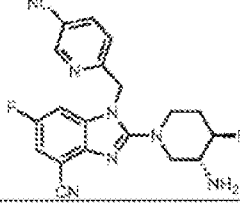
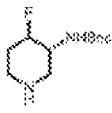
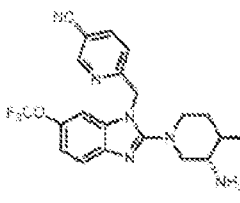
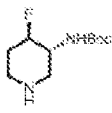
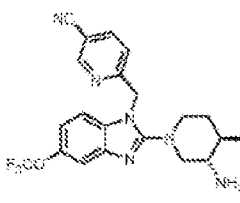
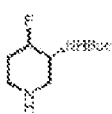
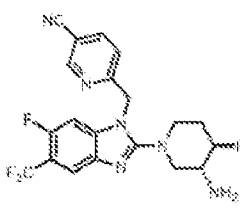
Los ejemplos de la Tabla 2 se sintetizaron utilizando una secuencia análoga a la utilizada para sintetizar los Ejemplos 38, 45, 8, y 88 y el Esquema general 8 anterior:

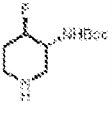
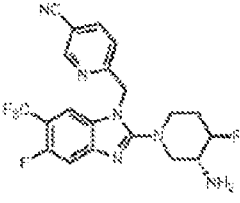
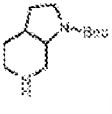
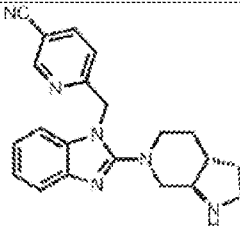
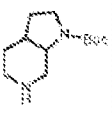
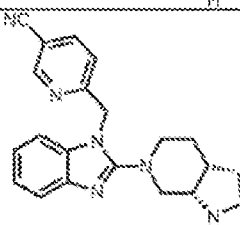
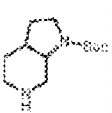
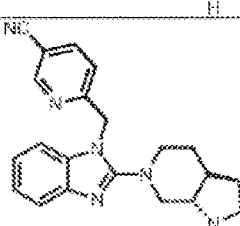
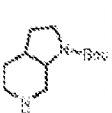
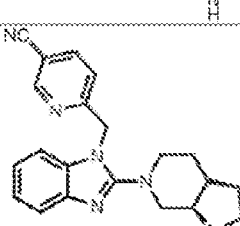
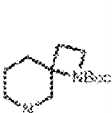
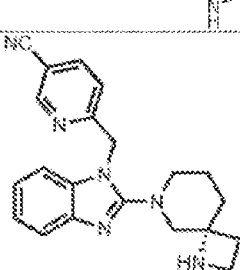
Tabla 2. Compuestos elaborados siguiendo el Esquema 8

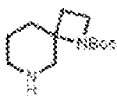
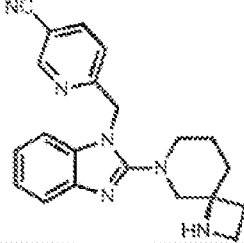
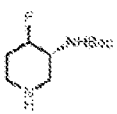
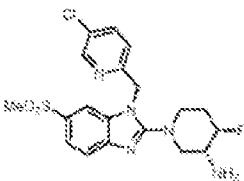
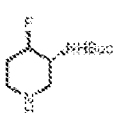
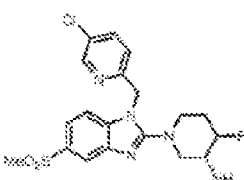
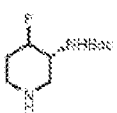
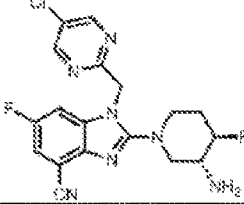
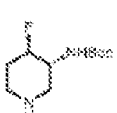
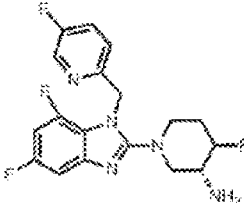
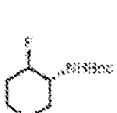
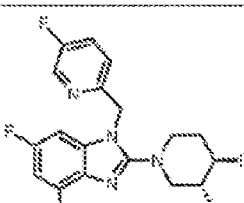
Procedimiento de desprotección de Boc: A – procedimiento de HCl, B – procedimiento de TFA

| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                    | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------|---------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 1     | 37                   |       | B                                     |            | (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-6-chloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo              | 367.0  |
| 2     | 37                   |       | B                                     |            | (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo              | 367.0  |
| 3     | 38                   |       | B                                     |            | (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-4-chloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo              | 367.0  |
| 4     | 38                   |       | B                                     |            | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-4-chloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo | 385.0  |
| 5     | 38                   |       | B                                     |            | 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-4-chloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo | 385.0  |
| 6     | 37                   |       | B                                     |            | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-chloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo | 385.0  |
| 7     | 37                   |       | B                                     |            | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo | 385.0  |

| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                              | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 8     | 37                   |    | B                                     |    | 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-chloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo           | 385.0  |
| 9     | 37                   |    | B                                     |    | 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo           | 385.0  |
| 10    | 38                   |    | B                                     |   | (R)-6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo       | 403.0  |
| 11    | 10                   |  | B                                     |  | 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1-((5-cianopiridin-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo     | 376.0  |
| 12    | 37                   |  | B                                     |  | (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-yl)-6-chloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo           | 403.0  |
| 13    | 37                   |  | B                                     |  | (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-yl)-5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo           | 403.0  |
| 14    | 19                   |  | B                                     |  | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo | 419.0  |

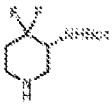
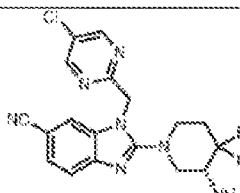
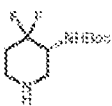
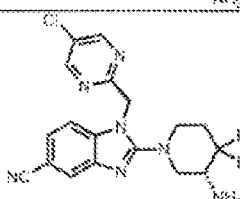
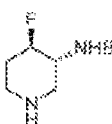
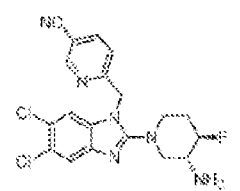
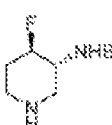
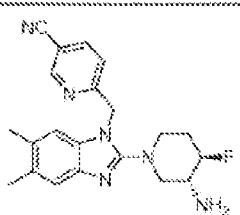
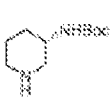
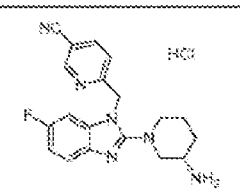
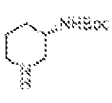
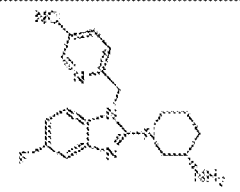
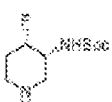
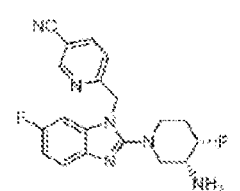
| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                       | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 15    | 19                   |    | B                                     |    | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo          | 419.0  |
| 16    | 7                    |    | B                                     |    | 6-((2-((3S,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo                             | 351.2  |
| 17    | 7                    |    | B                                     |   | (S)-6-((2-(5-amino-3,3-difluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo                             | 369.2  |
| 18    | 11                   |  | B                                     |  | 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1-((5-cianopiridin-2-yl)methyl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo     | 394.4  |
| 19    | 12                   |  | B                                     |  | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo         | 435.4  |
| 20    | 12                   |  | B                                     |  | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo         | 435.4  |
| 21    | 25                   |  | B                                     |  | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo | 437.0  |

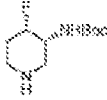
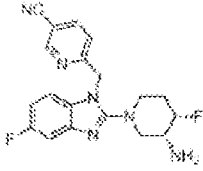
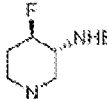
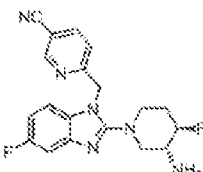
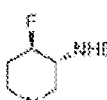
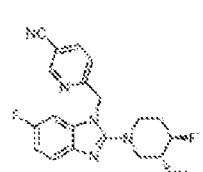
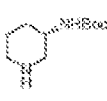
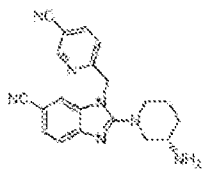
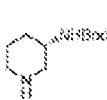
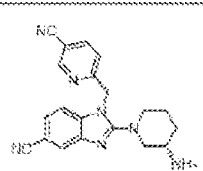
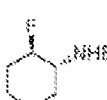
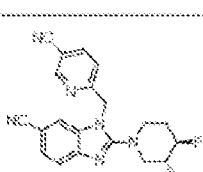
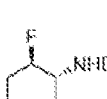
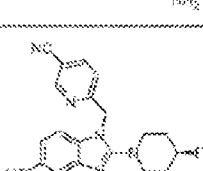
| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                       | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 22    | 25                   |    | B                                     |    | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-fluoro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo | 437.0  |
| 23    | 7                    |    | B                                     |    | 6-((2-((3aS,7aR)-hexahidro-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-6(2H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)methyl)nicotinonitrilo              | 359.2  |
| 24    | 7                    |   | B                                     |   | 6-((2-((3aS,7aS)-hexahidro-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-6(2H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)methyl)nicotinonitrilo              | 359.2  |
| 25    | 7                    |  | B                                     |  | 6-((2-((3aS,7aS)-hexahidro-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-6(2H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)methyl)nicotinonitrilo              | 359.2  |
| 26    | 7                    |  | B                                     |  | 6-((2-((3aS,7aR)-hexahidro-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-6(2H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)methyl)nicotinonitrilo              | 359.2  |
| 27    | 7                    |  | B                                     |  | (R)-6-((2-((1,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)methyl)nicotinonitrilo                                 | 359.2  |

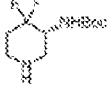
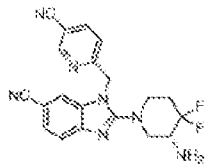
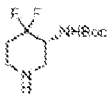
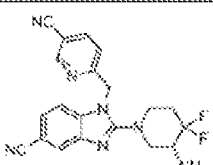
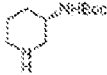
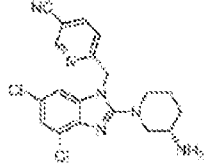
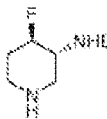
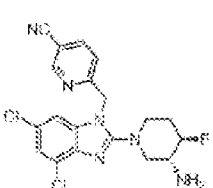
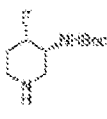
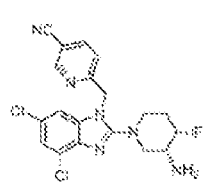
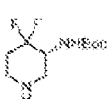
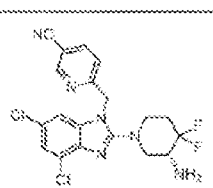
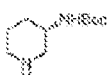
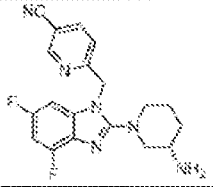
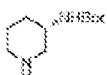
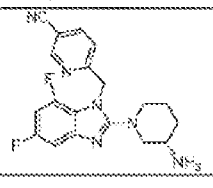
| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                  | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 28    | 7                    |    | B                                     |    | (S)-6-((2-(1,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo                             | 359.2  |
| 29    | 13                   |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-(metilsulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amino       | 438.0  |
| 30    | 13                   |   | B                                     |   | (3R,4R)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5-(metilsulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amino       | 438.0  |
| 31    | 14                   |  | B                                     |  | 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo | 404.0  |
| 32    | 15                   |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(5,7-difluoro-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amino           | 380.0  |
| 33    | 15                   |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(4,6-difluoro-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amino           | 380.0  |

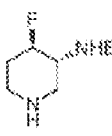
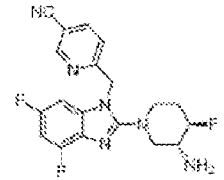
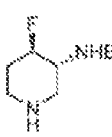
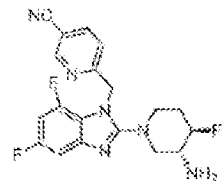
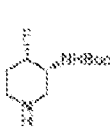
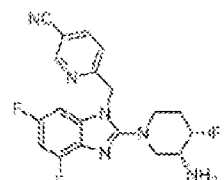
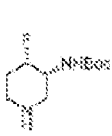
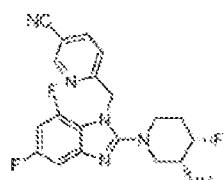
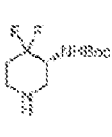
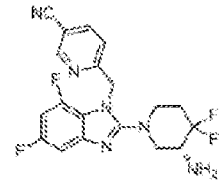
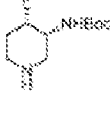
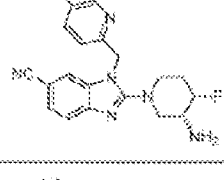
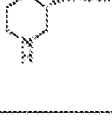
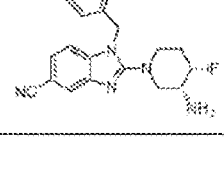


| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                                      | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------|---------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 34    | 16                   |       | B                                     |            | (3R,4R)-1-((5,7-difluoropirimidin-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-fluoropiperidin-3-amina                        | 381.2  |
| 35    | 16                   |       | B                                     |            | (3R,4R)-1-((4,6-difluoropirimidin-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-fluoropiperidin-3-amina                        | 381.2  |
| 36    | 18                   |       | B                                     |            | 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo | 338.0  |
| 37    | 18                   |       | B                                     |            | 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo | 338.0  |
| 38    | 7                    |       | B                                     |            | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo                            | 351.2  |
| 39    | 17                   |       | B                                     |            | (3R,4S)-1-((5-chloropirimidin-2-yl)methyl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-fluoropiperidin-3-amina                   | 379.2  |
| 40    | 17                   |       | B                                     |            | (3R,4S)-1-((5-fluoropirimidin-2-yl)methyl)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-fluoropiperidin-3-amina                   | 379.2  |

| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                             | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 41    | 39                   |    | B                                     |    | (R)-2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo                   | 404.2  |
| 42    | 39                   |    | B                                     |    | (R)-2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo                   | 404.2  |
| 43    | 28                   |    | B                                     |    | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo                        | 419.0  |
| 44    | 35                   |  | B                                     |   | ((3R,4R)-1-(1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo | 379.2  |
| 45    | 34                   |  | A                                     |  | Clorhidrato de (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo                         | 351.0  |
| 46    | 34                   |  | A                                     |  | Clorhidrato de (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo                         | 351.0  |
| 47    | 34                   |  | A                                     |  | Clorhidrato de 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo            | 369.0  |

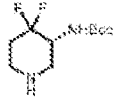
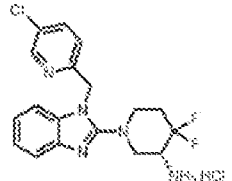
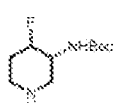
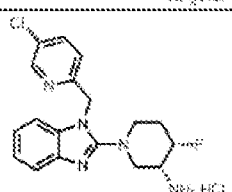
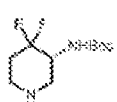
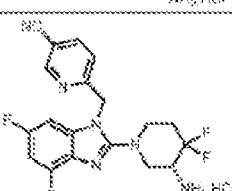
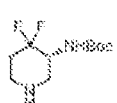
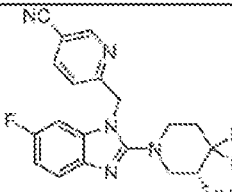
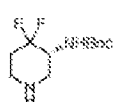
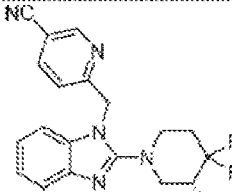
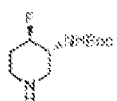
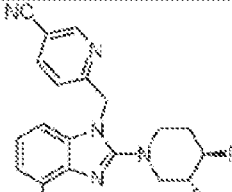
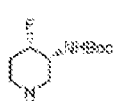
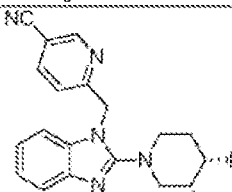
| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                  | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 48    | 34                   |    | A                                     |    | Clorhidrato de 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)nicotinonitrilo | 369.0  |
| 49    | 34                   |    | A                                     |    | Clorhidrato de 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)nicotinonitrilo | 369.0  |
| 50    | 5                    |    | A                                     |    | Clorhidrato de 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)nicotinonitrilo | 369.0  |
| 51    | 33                   |  | B                                     |  | (S)-2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-((5-cianopiridin-2-yl)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo                       | 358.0  |
| 52    | 33                   |  | B                                     |  | (S)-2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1-((5-cianopiridin-2-yl)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo                       | 358.0  |
| 53    | 33                   |  | B                                     |  | 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1-((5-cianopiridin-2-yl)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo          | 376.0  |
| 54    | 33                   |  | B                                     |  | 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1-((5-cianopiridin-2-yl)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo          | 376.0  |

| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                         | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 55    | 33                   |    | B                                     |    | (R)-2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | 394.0  |
| 56    | 33                   |    | B                                     |    | (R)-2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo | 394.0  |
| 57    | 36                   |    | B                                     |    | (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-4,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo                 | 401.0  |
| 58    | 36                   |   | B                                     |   | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo    | 419.0  |
| 59    | 36                   |  | B                                     |  | 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo    | 419.0  |
| 60    | 36                   |  | B                                     |  | (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-4,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo    | 437.0  |
| 61    | 31                   |  | B                                     |  | (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo                | 369.0  |
| 62    | 31                   |  | B                                     |  | (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo                | 369.0  |

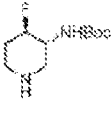
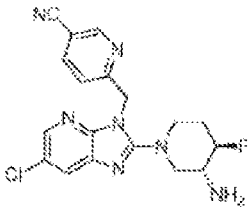
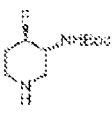
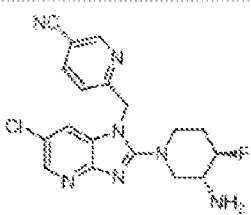
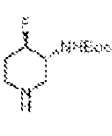
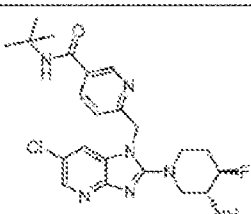
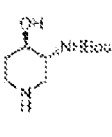
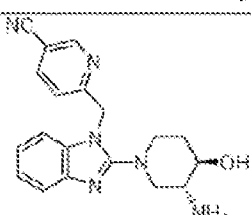
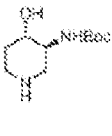
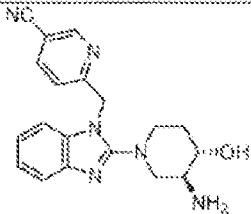
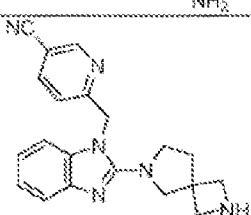
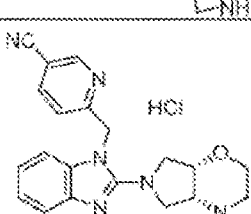
| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                               | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|       |                      |                                                                                     |                                       |                                                                                      | -il)metil)nicotinonitrilo                                                                                          |        |
| 63    | 31                   |    | B                                     |    | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)nicotinonitrilo         | 387.0  |
| 64    | 31                   |    | B                                     |    | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)nicotinonitrilo         | 387.0  |
| 65    | 31                   |   | B                                     |   | 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)nicotinonitrilo         | 387.0  |
| 66    | 31                   |  | B                                     |  | 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)nicotinonitrilo         | 387.0  |
| 67    | 31                   |  | B                                     |  | (R)-6-((2-((3R,4S)-3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-yl)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)nicotinonitrilo | 405.0  |
| 68    | 33                   |  | B                                     |  | 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1-((5-cianopiridin-2-yl)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo       | 376.0  |
| 69    | 33                   |  | B                                     |  | 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1-((5-cianopiridin-2-yl)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo       | 376.0  |

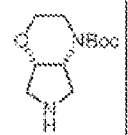
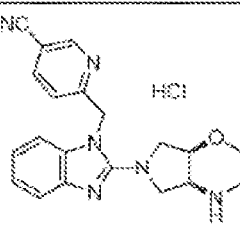
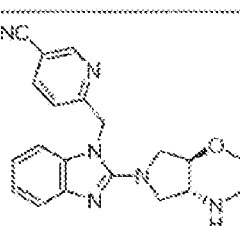
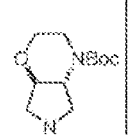
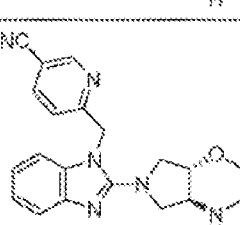
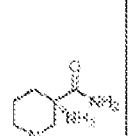
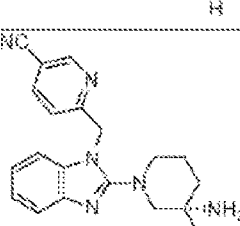
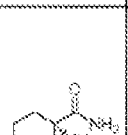
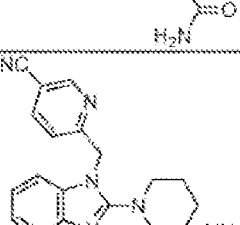
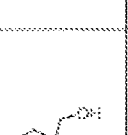
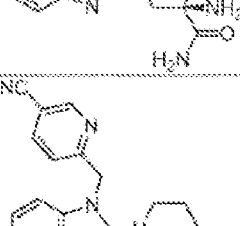
| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                                             | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------|---------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 70    | 7                    |       | A                                     |            | (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo                                                | 333.0  |
| 71    | 34                   |       | A                                     |            | Clorhidrato de (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-yl)-5-fluoro-1H-benzod[imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo            | 387.0  |
| 72    | 29                   |       | B                                     |            | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo                      | 387.0  |
| 73    | 7                    |       | A                                     |            | 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo                                   | 351.0  |
| 74    | 7                    |       | A                                     |            | Clorhidrato de 6-((2-((1R,5S)-1-((aminomethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo    | 345.2  |
| 75    | 7                    |       | A                                     |            | Clorhidrato de 6-((2-((1S,5R)-1-((aminomethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo    | 345.2  |
| 76    | 7                    |       | A                                     |            | Clorhidrato de 6-((2-((3aR,4R,6aS)-4-aminohexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo | 359.0  |

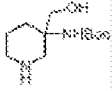
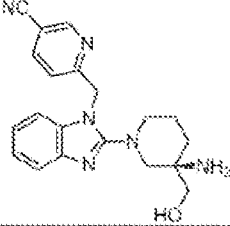
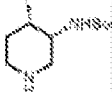
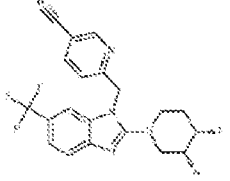
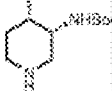
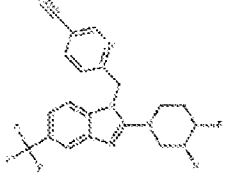
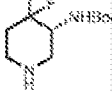
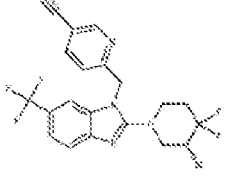
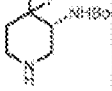
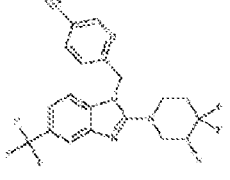
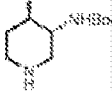
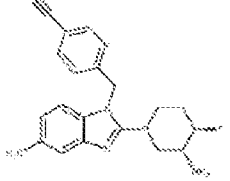
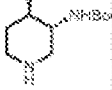
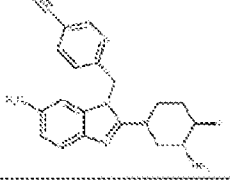
| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                                                 | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------|---------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 77    | 7                    |       | A                                     |            | Clorhidrato de 6-((2-((3aS,4S,6aR)-4-aminohexahidroxiclopent a[c]pirimidina-2(1H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo | 359.0  |
| 78    | 7                    |       | A                                     |            | Clorhidrato de 6-((2-((3aR,4S,6aS)-4-aminohexahidroxiclopent a[c]pirimidina-2(1H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo | 359.2  |
| 79    | 7                    |       | A                                     |            | Clorhidrato de 6-((2-((3aS,4R,6aR)-4-aminohexahidroxiclopent a[c]pirimidina-2(1H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo | 359.2  |
| 80    | 7                    |       | A                                     |            | Clorhidrato de (R)-6-((2-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo                              | 333.2  |
| 81    | 7                    |       | A                                     |            | Clorhidrato de (S)-6-((2-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo                              | 333.2  |
| 82    | 28                   |       | B                                     |            | Clorhidrato de 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo             | 419.2  |
| 83    | 29                   |       | B                                     |            | Clorhidrato de 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo            | 387.2  |
| 84    | 29                   |       | B                                     |            | Clorhidrato de (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo            | 405.2  |

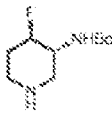
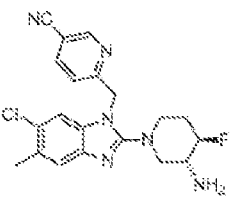
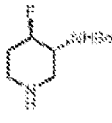
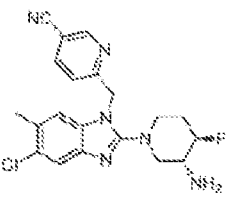
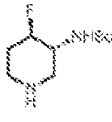
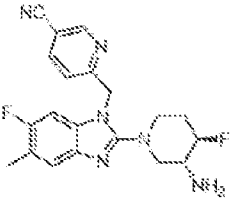
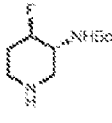
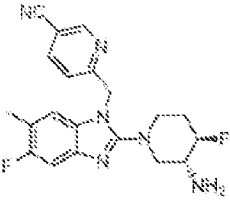
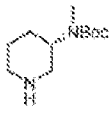
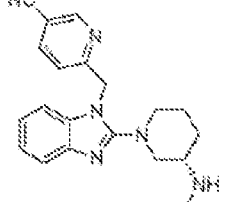
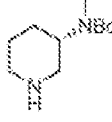
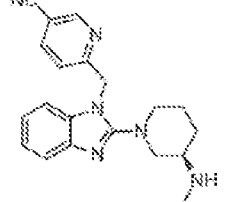
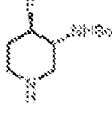
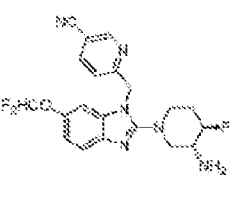
| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                      | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|       |                      |                                                                                     |                                       |                                                                                      | -il)metil)nicotinonitrilo                                                                                                 |        |
| 85    | 30                   |    | B                                     |    | Clorhidrato de (R)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-amina              | 378.2  |
| 86    | 30                   |    | B                                     |    | Clorhidrato de (3R,4S)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina              | 360.2  |
| 87    | 31                   |    | B                                     |    | Clorhidrato de (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo | 405.2  |
| 88    | 5                    |  | B                                     |  | Clorhidrato de (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo     | 387.2  |
| 89    | 8                    |  | A                                     |  | (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo          | 437.2  |
| 90    | 8                    |  | A                                     |  | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo          | 419.2  |
| 91    | 8                    |  | A                                     |  | 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo          | 419.2  |

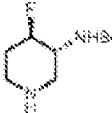
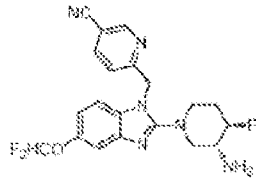
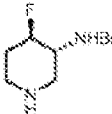
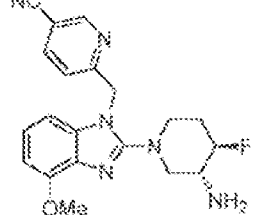
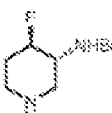
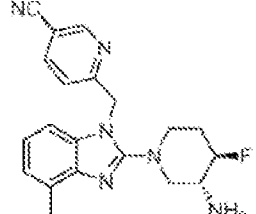
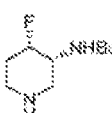
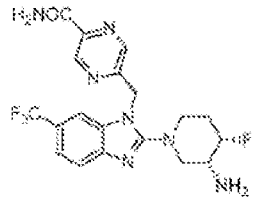
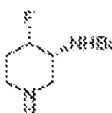
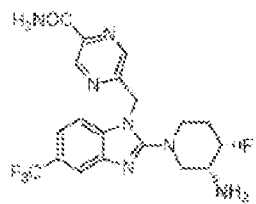
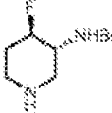
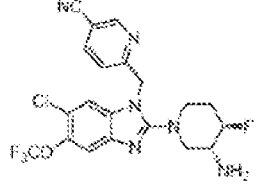
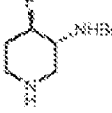
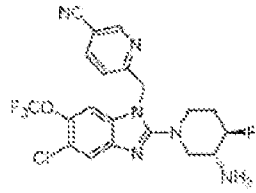


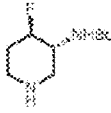
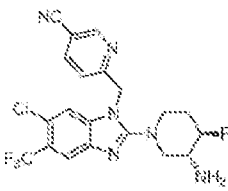
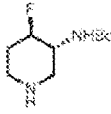
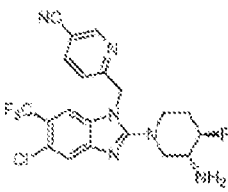
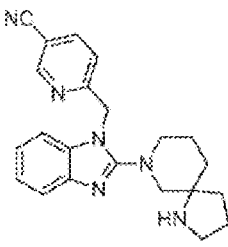
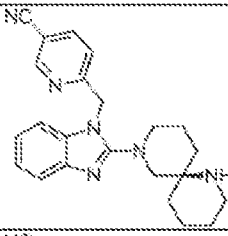
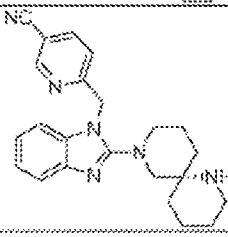
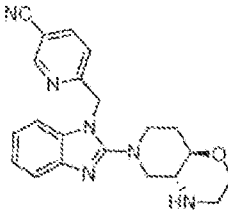
| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                      | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 92    | 9                    |    | A                                     |    | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-chloro-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)methyl)nicotinonitrilo              | 386.2  |
| 93    | 9                    |    | A                                     |    | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-chloro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)methyl)nicotinonitrilo              | 386.0  |
| 94    | 9                    |   | A <sup>b</sup>                        |   | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-chloro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)methyl)-N-(tert-butyl)nicotinamida  | 460.2  |
| 95    | 7                    |  | A                                     |  | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo                           | 349.2  |
| 96    | 7                    |  | A                                     |  | 6-((2-((3S,4S)-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo                           | 349.2  |
| 97    | 7                    |  | A                                     |  | 6-((2-(2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo                                     | 345.2  |
| 98    | 7                    |  | A                                     |  | Clorhidrato de 6-((2-((4aR,7aS)hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)il)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo | 361.2  |

| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                     | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 99    | 7                    |    | A                                     |    | Clorhidrato de 6-((2-((4aS,7aR)hexahidropirolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo | 361.2  |
| 100   | 7                    |    | A                                     |    | 6-((2-((4aR,7aR)hexahidropirolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo                | 361.2  |
| 101   | 7                    |    | A                                     |   | 6-((2-((4aS,7aS)hexahidropirolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo                | 361.2  |
| 102   | 7                    |  | --                                    |  | (S)-3-amino-1-(1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidina-3-carboxamida                          | 376.2  |
| 103   | 7                    |  | --                                    |  | (R)-3-amino-1-(1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidina-3-carboxamida                          | 376.2  |
| 104   | 7                    |  | A                                     |  | (S)-6-((2-(3-amino-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo                        | 363.2  |

| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                  | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 105   | 7                    |    | A                                     |    | (R)-6-((2-(3-amino-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo                     | 363.2  |
| 106   | 19                   |    | B                                     |    | 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo  | 419.2  |
| 107   | 19                   |    | B                                     |   | 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo  | 419.2  |
| 108   | 19                   |  | B                                     |  | 6-((2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo | 437.2  |
| 109   | 19                   |  | B                                     |  | 6-((2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo | 437.2  |
| 110   | 40                   |  | B                                     |  | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo             | 365.2  |
| 111   | 40                   |  | B                                     |  | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo             | 365.2  |

| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                 | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 112   | 20                   |    | B                                     |    | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-cloro-5-metil-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo    | 399.1  |
| 113   | 20                   |    | B                                     |    | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-cloro-6-metil-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo    | 399.1  |
| 114   | 41                   |    | B                                     |   | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-fluoro-5-metil-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo   | 383.1  |
| 115   | 41                   |  | B                                     |  | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-fluoro-6-metil-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo   | 383.1  |
| 116   | 7                    |  | B                                     |  | 6-((2-((3S)-3-(metilamino)-1-piperidinil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo                         | 347.2  |
| 117   | 7                    |  | B                                     |  | 6-((2-((3R)-3-(metilamino)-1-piperidinil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo                         | 347.2  |
| 118   | 21                   |  | B                                     |  | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-(difluorometoxi)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo | 417.2  |

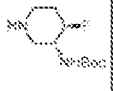
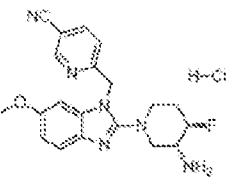
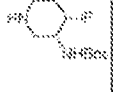
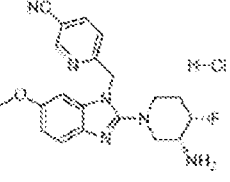
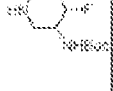
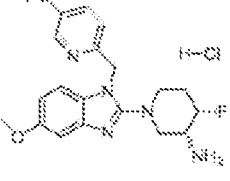
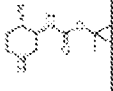
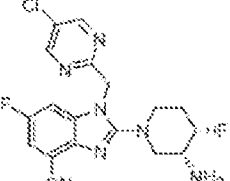
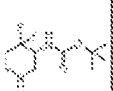
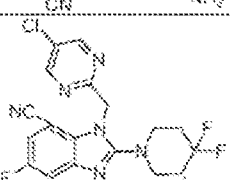
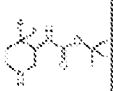
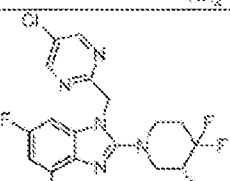
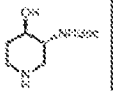
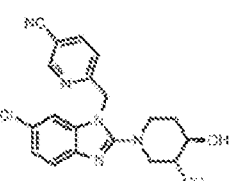
| Ej.<br># | Intermedio<br>Alquilado | Amina                                                                               | Procedimiento de<br>Desprotección de<br>Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                          | MS<br>MH+ |
|----------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 119      | 21                      |    | B                                           |    | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinyl)-5-(difluoromethoxy)-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-3-pyridinacarbonitrilo        | 417.2     |
| 120      | 22                      |    | B                                           |    | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinyl)-4-methoxy-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-3-pyridinacarbonitrilo                  | 381.2     |
| 121      | 23                      |   | B                                           |   | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinyl)-4-metil-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-3-pyridinacarbonitrilo                    | 365.2     |
| 122 a    | 42                      |  | B                                           |  | 5-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinyl)-6-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-2-pirazinacarboxamida          | 438.2     |
| 123 a    | 42                      |  | B                                           |  | 5-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinyl)-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-2-pirazinacarboxamida          | 438.2     |
| 124      | 27                      |  | B                                           |  | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidina)-6-cloro-5-(trifluorometoxi)-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-3-piridinacarbonitrilo | 469.2     |
| 125      | 27                      |  | B                                           |  | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidina)-5-cloro-6-(trifluorometoxi)-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-3-piridinacarbonitrilo | 469.2     |

| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                        | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 126   | 26                   |    | B                                     |    | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidina)-6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo | 453.2  |
| 127   | 26                   |    | B                                     |    | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidina)-5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo | 453.2  |
| 128   | 7                    |   | B                                     |   | 6-((2-((5R)-1,7-diazaspiro[4,5]decan-7-il)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo                               | 373.2  |
| 129   | 7                    |  | B                                     |  | 6-((2-((6R)-1,8-diazaspiro[5.5]undecan-8-il)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo                             | 387.2  |
| 130   | 7                    |  | B                                     |  | 6-((2-((6S)-1,8-diazaspiro[5.5]undecan-8-il)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo                             | 387.2  |
| 131   | 7                    |  | B                                     |  | 6-((2-((4aR,8aR)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo         | 375.2  |

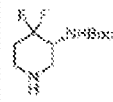
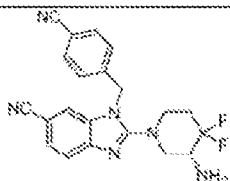
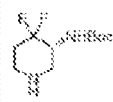
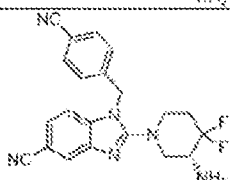
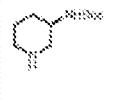
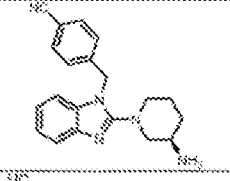
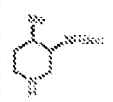
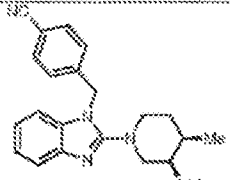
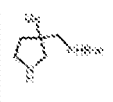
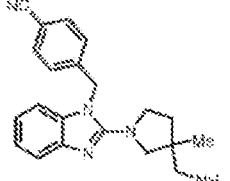
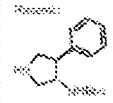
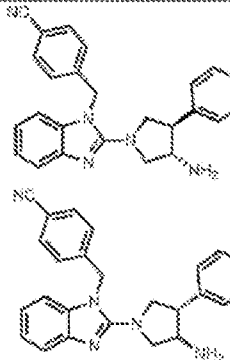
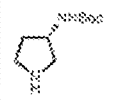
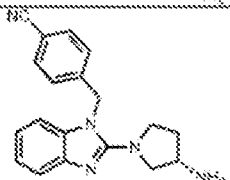
| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                                | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------|---------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 132   | 7                    |       | B                                     |            | 6-((2-((4aS,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo | 375.2  |
| 133 a | 43                   |       | B                                     |            | 5-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)-2-pirazinacarboxamida       | 406.2  |
| 134 a | 42                   |       | B                                     |            | 5-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-2-pirazinacarboxamida | 438.2  |
| 135   | 7                    |       | B                                     |            | 6-((2-((5R)-1,7-diazaspiro[4,5]decan-7-il)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo                       | 373.2  |
| 136   | 7                    |       | B                                     |            | 6-((2-((5S)-1,7-diazaspiro[4,5]decan-7-il)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo                       | 373.2  |
| 137   | 24                   |       | B                                     |            | 6-((2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidinil)-5-metoxi-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo         | 399.2  |
| 138   | 24                   |       | B                                     |            | 6-((2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metoxi-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo         | 399.2  |

| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                                                   | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------|---------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 139   | 19                   |       | B                                     |            | 6-((2-((3S)-3-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-3-pyridinacarbonitrile)                                                   | 415.2  |
| 140   | 19                   |       | B                                     |            | 6-((2-((3S)-3-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-5-pyridinacarbonitrile)                                                   | 415.2  |
| 141   | 7                    |       | B                                     |            | 6-((2-((3S)-3-amino-3-methyl-1-piperidinyl)methyl)-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-3-pyridinacarbonitrile                                 | 347.2  |
| 142   | 24                   |       | B                                     |            | 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-6-methoxy-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo                      | 363.2  |
| 143   | 24                   |       | B                                     |            | 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-methoxy-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo                      | 363.2  |
| 144   | 32                   |       | B                                     |            | 2,2,2-trifluoroacetato de 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-4-chloro-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo | 403.0  |
| 145   | 24                   |       | A                                     |            | Clorhidrato de 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-methoxy-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo                    | 381.0  |



| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                    | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 146   | 24                   |    | A                                     |    | Clorhidrato de 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo   | 381.0  |
| 147   | 24                   |    | A                                     |    | Clorhidrato de 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo   | 381.0  |
| 148   | 24                   |    | A                                     |   | Clorhidrato de 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo   | 381.0  |
| 149   | 14                   |  | B                                     |  | 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo | 404.0  |
| 150   | 14                   |  | B                                     |  | (R)-2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonitrilo | 422.0  |
| 151   | 14                   |  | B                                     |  | (R)-2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonitrilo | 422.0  |
| 152   | 3                    |  | B                                     |  | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo                  | 383.2  |

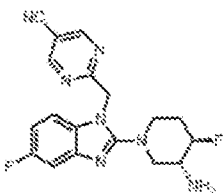
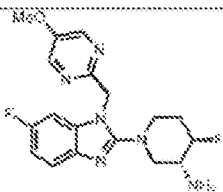
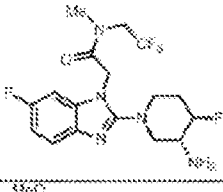
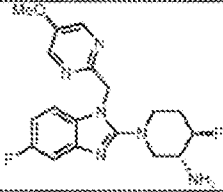
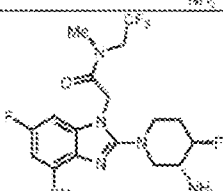
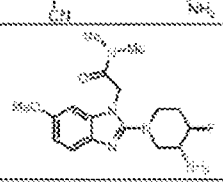
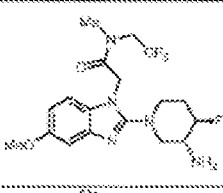
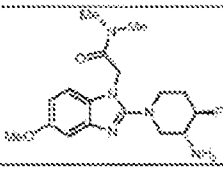
| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                                                                                                                                           | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------|---------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 153   | 3                    |       | B                                     |            | 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-hidroxi-piperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo                                                                                                                        | 383.2  |
| 154   | 44                   |       | B                                     |            | (R)-4-((2-((3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo                                                                                                                                    | 368.2  |
| 155   | 44                   |       | A                                     |            | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo compuesto con diclorhidrato de 4-((2-((3S,4S)-3-amino-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo (1:1) | 346.2  |
| 156   | 43                   |       | B                                     |            | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidina)-5,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil)benzonitrilo                                                                                                                             | 386.2  |
| 157   | 43                   |       | B                                     |            | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidina)-4,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil)benzonitrilo                                                                                                                             | 386.2  |
| 158   | 46                   |       | B                                     |            | 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-1-(4-cianobencilo)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo                                                                                                                                   | 375.2  |
| 159   | 46                   |       | B                                     |            | 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-1-(4-cianobencilo)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo                                                                                                                                   | 375.2  |

| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                                                                                    | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 160   | 46                   |    | B                                     |    | 2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidina)-1-(4-cianobencilo)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo                                                                                            | 393.3  |
| 161   | 46                   |    | B                                     |    | 2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidina)-1-(4-cianobencilo)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo                                                                                            | 393.3  |
| 162   | 44                   |    | A                                     |    | (R)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)benzonitrilo                                                                                                          | 332.2  |
| 163   | 44                   |   | A                                     |   | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo                                                                                               | 346.0  |
| 164 c | 44                   |  | A                                     |  | 4-((2-(3-(aminometil)-3-metilpirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo                                                                                               | 346.2  |
| 165   | 44                   |  | A                                     |  | 4-((2-((3S,4R)-3-amino-4-fenilpirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo & 4-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fenilpirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo | 394.2  |
| 166   | 44                   |  | A                                     |  | (S)-4-((2-(3-aminopirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo                                                                                                          | 318.2  |

| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                 | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------|---------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 167   | 44                   |       | A                                     |            | (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)benzonitrilo                       | 332.2  |
| 168   | 44                   |       | A                                     |            | 4-((2-(6-amino-2-azaspiro[4.4]nonan-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)benzonitrilo               | 32.0   |
| 169   | 44                   |       | A                                     |            | 4-((2-(4-aminohexahidrocciclopenta[c]piridina-2(1H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)benzonitrilo | 358.2  |
| 170   | 44                   |       | A                                     |            | 4-((2-((3S,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)benzonitrilo          | 350.2  |
| 171   | 44                   |       | A                                     |            | 4-((2-((3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)benzonitrilo          | 350.2  |
| 172   | 44                   |       | A                                     |            | 4-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)benzonitrilo          | 350.2  |
| 173   | 44                   |       | A                                     |            | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)benzonitrilo          | 350.2  |

| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                                      | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------|---------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 174   | 44                   |       | B                                     |            | 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4-((2-(3-(aminometil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo  | 350.0  |
| 175   | 44                   |       | B                                     |            | 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-4-((2-(3-(aminometil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo  | 350.0  |
| 176   | 44                   |       | B                                     |            | 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4-((2-(3-(aminometil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo | 348.2  |
| 177   | 44                   |       | B                                     |            | 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-4-((2-(3-(aminometil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo | 348.2  |
| 178   | 44                   |       | A                                     |            | (S)-4-((2-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo<br>Peso molecular: 331.41           | 332.2  |
| 179   | 44                   |       | A                                     |            | (R)-4-((2-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo<br>Peso molecular: 331.41           | 332.2  |

| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                                | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------|---------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 180   | 44                   |       | B                                     |            | 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((2-((3S,4S)-3-amino-4-metilpiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo | 346.2  |
| 181   | 44                   |       | B                                     |            | 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((2-((3S,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo | 346.2  |
| 182   | 44                   |       | B                                     |            | 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((2-((3R,4S)-3-amino-4-metilpiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo | 346.2  |
| 183   | 44                   |       | A                                     |            | 4-(2-((1S,5R)-1(aminometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo              | 344.2  |
| 184   | 44                   |       | A                                     |            | 4-(2-((1R,5S)-1(aminometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo              | 344.2  |
| 185   | 44                   |       | A                                     |            | (R)-4-(2-(3-aminopiperidin-1-il)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo                               | 362.2  |
| 186   | 44                   |       | A                                     |            | (R)-4-(2-(3-aminopiperidin-1-il)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo                               | 362.2  |
| 442   | 47                   |       | B                                     |            | 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)pirimidina-5-carbonitrilo    | 370.2  |

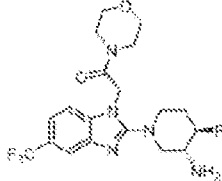
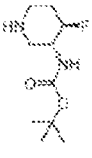
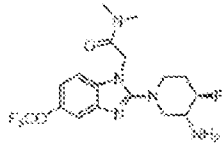
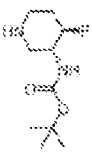
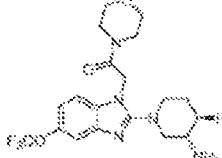
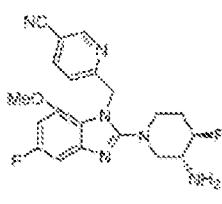
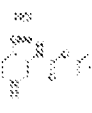
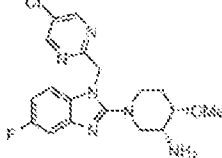
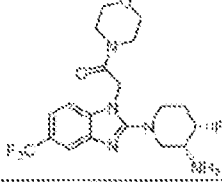
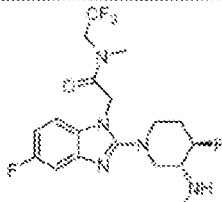
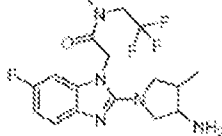
| Ej.<br># | Intermedio<br>Alquilado | Amina                                                                               | Procedimiento de<br>Desprotección de<br>Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                               | MS<br>MH+ |
|----------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 443      | 47                      |    | B                                           |    | 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)pyrimidin-5-carbonitrilo                   | 370.2     |
| 444      | 48                      |    | B                                           |    | (3R,4R)-4-fluoro-1-((5-metoxypyrimidin-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-ylpiperidin-3-amina                                      | 375.4     |
| 445      | 49                      |    | B                                           |    | 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida         | 406.2     |
| 446      | 48                      |  | B                                           |   | (3R,4R)-4-fluoro-1-((5-metoxypyrimidin-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-ylpiperidin-3-amina                                      | 375.2     |
| 447      | 52                      |  | B                                           |  | 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-4-ciano-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida | 431.2     |
| 448      | 51                      |  | B                                           |  | 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N,N-dimetilacetamida                             | 350.2     |
| 449      | 50                      |  | B                                           |  | 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida         | 418.0     |
| 450      | 51                      |  | B                                           |  | 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N,N-dimetilacetamida                             | 350.2     |

| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                                      | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------|---------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 451   | 5                    |       | B                                     |            | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-metoxipiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo                    | 381.2  |
| 452   | 53                   |       | B                                     |            | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo           | 399.2  |
| 453   | 54                   |       | B                                     |            | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)nicotinonitrilo     | 420.2  |
| 454   | 17                   |       | B                                     |            | (3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metoxipiperidin-3-amino                  | 391.2  |
| 455   | 55                   |       | B                                     |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(azetidin-1-il)etan-1-ona               | 412.0  |
| 456   | 17                   |       | B                                     |            | (3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metoxipiperidin-3-amino                  | 391.2  |
| 457   | 49                   |       | B                                     |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida | 406.2  |

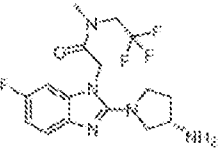
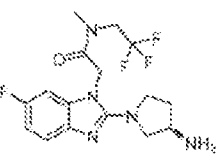
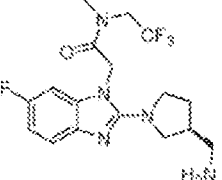
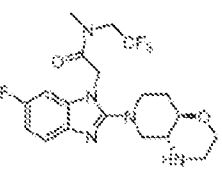
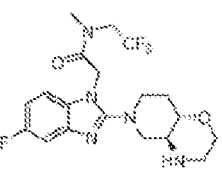


| Ej.<br># | Intermedio<br>Alquilado | Amina | Procedimiento de<br>Desprotección de<br>Boc | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                                      | MS<br>MH+ |
|----------|-------------------------|-------|---------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 458      | 54                      |       | B                                           |            | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-yl)metil)nicotinonitrilo     | 420.2     |
| 459      | 56                      |       | B                                           |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-morfolinoetan-1-ona          | 430.2     |
| 460      | 49                      |       | B                                           |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida | 406.2     |
| 461      | 57                      |       | B                                           |            | 2-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N,N-dimetilacetamida                      | 354.2     |
| 462      | 49                      |       | B                                           |            | 2-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida | 406.2     |
| 463      | 17                      |       | B                                           |            | 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-metoxipiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)nicotinonitrilo                    | 381.2     |
| 464      | 56                      |       | B                                           |            | 2-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-morfolinoetan-1-ona          | 430.2     |

| Ej.<br># | Intermedio<br>Alquilado | Amina | Procedimiento de<br>Desprotección de<br>Boc | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                                             | MS<br>MH+ |
|----------|-------------------------|-------|---------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 465      | 49                      |       | B                                           |            | (R)-2-(2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida        | 424.2     |
| 466      | 49                      |       | B                                           |            | 2-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida        | 406.2     |
| 467      | 17                      |       | B                                           |            | (3R,4S)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-yl)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-metoxipiperidin-3-amina                         | 391.2     |
| 468      | 58                      |       | B                                           |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N,N-dimetilacetamida                 | 404.2     |
| 469      | 49                      |       | B                                           |            | 2-(6-fluoro-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)piperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida | 429.2     |
| 470      | 55                      |       | B                                           |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(azetidin-1-yl)etan-1-ona                      | 410.0     |
| 471      | 57                      |       | B                                           |            | 2-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N,N-dimetilacetamida                             | 354.2     |
| 472      | 49                      |       | B                                           |            | 2-(6-fluoro-2-(1,7-diazaspiro[4.5]decan-7-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida                 | 428.2     |

| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                             | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 473   | 56                   |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-morfolinoetan-1-ona                 | 430.2  |
| 474   | 58                   |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N,N-dimetilacetamida                 | 404.2  |
| 475   | 59                   |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-morfolinoetan-1-ona                | 446.2  |
| 476   | 53                   |   | B                                     |   | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-fluoro-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)nicotinonitrilo                  | 399.2  |
| 477   | 17                   |  | B                                     |  | (3R,4S)-1-(1-(5-cloropirimidin-2-yl)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-metoxipiperidin-3-amina                          | 391.2  |
| 478   | 56                   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-morfolinoetan-1-ona                 | 430.2  |
| 479   | 49                   |  | B                                     |  | 2-(5-fluoro-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)piperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida | 420.2  |
| 480   | 49                   |  | B                                     |  | 2-(2-(3-amino-4-metilpirrolidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-                                                        | 388.2  |

| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                                       | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------|---------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|       |                      |       |                                       |            | N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida                                                                                   |        |
| 481   | 49                   |       | B                                     |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida | 404.2  |
| 482   | 49                   |       | B                                     |            | (R)-2-(2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-yl)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida  | 424.2  |
| 483   | 49                   |       | B                                     |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-metoxypiperidin-1-yl)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida  | 418.2  |
| 484   | 49                   |       | B                                     |            | 2-(2-((3R)-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida    | 404.2  |
| 485   | 49                   |       | B                                     |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-metoxypiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida  | 418.2  |
| 486   | 49                   |       | B                                     |            | 2-(2-(3-(aminometil)-3-fluoropirrolidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida  | 406.2  |
| 487   | 49                   |       | B                                     |            | 2-(2-(3-(aminometil)-3-fluoropirrolidin-1-yl)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida  | 406.2  |
| 488   | 49                   |       | B                                     |            | 2-(6-fluoro-2-((4aR,8aR)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-                                               | 430.2  |

| Ej. # | Intermedio Alquilado | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                                        | MS MH+ |
|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|       |                      |                                                                                     |                                       |                                                                                      | benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida                                                                             |        |
| 489   | 49                   |    | B                                     |    | (S)-2-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida                               | 374.2  |
| 490   | 49                   |    | B                                     |    | (R)-2-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida                               | 374.2  |
| 491   | 49                   |    | B                                     |   | (S)-2-(2-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida                        | 388.2  |
| 492   | 49                   |  | B                                     |  | 2-(6-fluoro-2-((4aR,8aR)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida | 430.2  |
| 493   | 49                   |  | B                                     |  | 2-(5-fluoro-2-((4aS,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida | 430.2  |

[a] La hidrólisis del nitrilo se produjo durante SnAr [b] Se observó reactividad de Ritter durante la desprotección de Boc [c] la estereoquímica no especificada designa mezclas de enantiómeros o diastereómeros

Tabla 3. Datos de caracterización para los compuestos elaborados siguiendo el Esquema 8

- 5 La columna "Estadio de Separación" indica después de cual etapa de proceso los regioisómeros formados debido a la sustitución de bencimidazol asimétrico en R<sup>1</sup> en el Esquema 8 se separaron durante la preparación del compuesto final tabulado (I = después de la preparación del intermedio alquilado 1-59 (donde al menos un R<sup>1</sup> no es hidrógeno); B = antes de desprotección de Boc o F = compuesto final).

| Ej. # | Frec., Solvente                    | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 1     | 400MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.85 (dd, J=0.83, 2.07 Hz, 1H), 8.12-8.16 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.50 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=0.62, 8.29 Hz, 1H), 7.20 (d, J=1.66 Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.50 (br s, 1H), 2.97-3.03 (m, 1H), 2.89-2.96 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 1.92-2.01 (m, 1H), 1.81 (dt, J=3.94, 8.71 Hz, 1H), 1.57-1.72 (m, 1H), 1.31-1.42 (m, 1H) | B                     | Chiralpak AD-H, 20% de MeOH, Pico 1      |
| 2     | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.81-8.86 (m, 1H), 8.11-8.17 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.36 (d, J=8.04 Hz, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 3.52 (br dd, J=1.69, 11.81 Hz, 1H), 2.97-3.06 (m, 1H), 2.90-2.96 (m, 1H), 2.80-2.88 (m, 1H), 1.92-2.01 (m, 1H), 1.82 (br dd, J=4.28, 9.47 Hz, 1H), 1.58-1.71 (m, 1H), 1.29-1.41 (m, 1H)                              | B                     | Chiralpak AD-H, 20% de MeOH, Pico 2      |
| 3     | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.75-8.80 (m, 1H), 8.06 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 1H), 7.11 (d, J=7.27 Hz, 1H), 6.94-7.05 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.48 (br d, J=10.12 Hz, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.23-3.28 (m, 1H), 2.94-3.04 (m, 1H), 2.77-2.90 (m, 2H), 1.83-1.96 (m, 1H), 1.71-1.81 (m, 1H), 1.51-1.65 (m, 1H), 1.19-1.35 (m, 1H)                            | --                    | --                                       |
| 4     | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.83 (s, 1H), 8.11-8.16 (m, 1H), 7.39 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.01 Hz, 1H), 7.02-7.11 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 4.33-4.52 (m, 1H), 3.59-3.66 (m, 1H), 3.50 (br d, J=12.46 Hz, 1H), 3.14-3.22 (m, 1H), 3.09 (dq, J=4.02, 8.69 Hz, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.07-2.22 (m, 1H), 1.76-1.94 (m, 1H)                                       | --                    | --                                       |
| 5     | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.83 (s, 1H), 8.10-8.15 (m, 1H), 7.37 (d, J=8.04 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.01 Hz, 1H), 7.01-7.09 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 3.43 (dd, J=4.15, 12.20 Hz, 1H), 3.20-3.35 (m, 2H), 3.18-3.35 (m, 1H), 3.04-3.17 (m, 1H), 2.10 (ddd, J=4.93, 9.80, 14.34 Hz, 1H), 1.88-2.04 (m, 1H)                                                                 | --                    | --                                       |
| 6     | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.86 (d, J=1.30 Hz, 1H), 8.14-8.20 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.56 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.08 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=1.95, 8.43 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.33-4.50 (m, 1H), 3.53-3.61 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.02-3.20 (m, 2H), 2.95 (dd, J=8.69, 12.33 Hz, 1H), 2.12-2.24 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 1H)                  | B                     | Chiralcel OD-H, 25% de IPA, Pico 1       |
| 7     | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.86 (d, J=1.30 Hz, 1H), 8.13-8.20 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.12-3.20 (m, 1H), 3.03-3.12 (m, 1H), 2.97 (dd, J=8.82, 12.46 Hz, 1H), 2.12-2.24 (m, 1H), 1.80-1.96 (m, 1H)                                                          | B                     | Chiralcel OD-H, 25% de IPA, Pico 2       |

| Ej. # | Frec., Solvente                    | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC     |
|-------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------|
| 8     | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.86 (d, J=1.82 Hz, 1H), 8.14-8.19 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.56 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.04 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.75-4.81 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.01-3.29 (m, 4H), 2.08-2.20 (m, 1H), 1.88-2.03 (m, 1H)                                                                             | B                     | Chiralcel<br>OD-H, 25% de<br>IPA, pico<br>1  |
| 9     | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.86 (d, J=1.30 Hz, 1H), 8.14-8.19 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.04 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 3.37-3.49 (m, 2H), 3.28 (dd, J=3.37, 8.04 Hz, 2H), 3.03-3.21 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 1H), 1.89-2.05 (m, 1H)                                                                                              | B                     | Chiralcel<br>OD-H, 25% de<br>IPA, pico<br>2  |
| 10    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.84 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.04 Hz, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.05-7.12 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 3.59 (br d, J=11.42 Hz, 1H), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.37 (ddd, J=3.11, 9.54, 12.78 Hz, 1H), 3.16-3.30 (m, 2H), 2.30 (tdd, J=4.70, 9.67, 14.66 Hz, 1H), 2.06-2.22 (m, 1H)                                     | ---                   | ---                                          |
| 11    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.80-8.84 (m, 1H), 8.14-8.19 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.04 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.91 Hz, 1H), 5.54-5.60 (m, 2H), 4.35-4.53 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.50-3.64 (m, 1H), 3.19-3.26 (m, 1H), 3.14 (dq, J=4.15, 8.82 Hz, 1H), 2.98-3.08 (m, 1H), 2.11-2.23 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 1H)                      | ---                   | ---                                          |
| 12    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.85 (d, J=1.56 Hz, 1H), 8.15-8.20 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.56 Hz, 2H), 7.23 (d, J=1.56 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=1.82, 8.56 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.53 (br d, J=12.20 Hz, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 1H), 3.12-3.27 (m, 2H), 2.23-2.37 (m, 1H), 2.06-2.21 (m, 1H)                                                 | F                     | Chiralcel<br>OD-H, 25% de<br>MeOH, pico<br>1 |
| 13    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.85 (d, J=1.04 Hz, 1H), 8.15-8.19 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.04 Hz, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 5.54-5.59 (m, 2H), 3.56 (br d, J=12.20 Hz, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.13-3.29 (m, 2H), 2.24-2.39 (m, 1H), 2.06-2.22 (m, 1H)                                                                    | F                     | Chiralcel<br>OD-H, 25% de<br>MeOH, pico<br>2 |
| 14    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.85 (d, J=1.82 Hz, 1H), 8.15-8.20 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.44-7.54 (m, 3H), 5.59-5.64 (m, 2H), 4.36-4.54 (m, 1H), 3.60-3.71 (m, 1H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.14-3.22 (m, 1H), 3.06-3.13 (m, 1H), 2.95-3.03 (m, 1H), 2.12-2.23 (m, 1H), 1.81-1.97 (m, 1H)                                                      | B                     | Chiralcel<br>OD-H, 15% de<br>IPA,<br>pico 1  |
| 15    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.82-8.87 (m, 1H), 8.15-8.21 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.56 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.30 Hz, 1H), 5.55-5.64 (m, 2H), 4.35-4.54 (m, 1H), 3.60-3.69 (m, 1H), 3.50-3.59 (m, 1H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.06-3.15 (m, 1H), 3.01 (dd, J=8.82, 12.46 Hz, 1H), 2.13-2.27 (m, 1H), 1.83-1.97 (m, 1H) | B                     | Chiralcel<br>OD-H, 15% de<br>IPA,<br>pico 2  |

| Ej. # | Frec., Solvente                    | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Estado de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC        |
|-------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------|
| 16    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.86 (d, J=1.30 Hz, 1H), 8.11-8.18 (m, 1H), 7.53 (d, J=7.79 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.04 Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 5.51-5.57 (m, 2H), 4.37-4.53 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.40-3.54 (m, 1H), 3.09-3.21 (m, 2H), 2.99 (dd, J=8.95, 12.33 Hz, 1H), 2.19 (tt, J=4.28, 13.62 Hz, 1H), 1.81-1.98 (m, 1H)                        | --                   | --                                              |
| 17    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.90 (d, J=1.30 Hz, 1H), 8.08-8.16 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.25 (d, J=8.04 Hz, 1H), 7.06-7.11 (m, 2H), 6.96-7.02 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.14-4.23 (m, 1H), 3.26 (br d, J=13.23 Hz, 1H), 3.04-3.16 (m, 1H), 2.83-2.94 (m, 1H), 2.49-2.60 (m, 2H), 2.43-2.46 (m, 1H), 1.99-2.13 (m, 1H), 1.48-1.57 (m, 1H), 1.38 (qd, J=7.28, 15.02 Hz, 1H) | --                   | --                                              |
| 18    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.83 (dd, J=1.56, 16.35 Hz, 1H), 8.18-8.25 (m, 1H), 7.50-7.61 (m, 1H), 7.27-7.37 (m, 2H), 5.56 (d, J=3.11 Hz, 2H), 3.04-3.26 (m, 3H), 2.99 (br d, J=8.04 Hz, 2H), 2.11-2.26 (m, 1H), 1.84-2.01 (m, 2H)                                                                                                                                        | --                   | --                                              |
| 19    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.84 (s, 1H), 8.13-8.21 (m, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.06-7.18 (m, 2H), 5.50-5.61 (m, 2H), 4.39-4.58 (m, 1H), 3.64 (br d, J=12.46 Hz, 1H), 3.45-3.56 (m, 1H), 3.11-3.22 (m, 2H), 3.01 (dd, J=9.21, 12.33 Hz, 1H), 2.12-2.25 (m, 1H), 1.83-1.97 (m, 1H)                                                                      | B                    | Chiralpak AD-H, 15% de MeOH, pico 1             |
| 20    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.85 (d, J=1.30 Hz, 1H), 8.11-8.21 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 1H), 5.51-5.60 (m, 2H), 4.37-4.54 (m, 1H), 3.61-3.68 (m, 1H), 3.45-3.57 (m, 1H), 3.05-3.23 (m, 2H), 3.00 (dd, J=9.08, 12.46 Hz, 1H), 2.13-2.27 (m, 1H), 1.90 (ddd, J=3.63, 9.60, 13.23 Hz, 1H)                            | B                    | Chiralpak AD-H, 15% de MeOH, pico 2             |
| 21    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.84 (d, J=2.08 Hz, 1H), 8.16-8.22 (m, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.35 (d, J=11.16 Hz, 1H), 5.57-5.61 (m, 2H), 4.36-4.53 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.49-3.59 (m, 1H), 3.15-3.24 (m, 1H), 3.07-3.15 (m, 1H), 3.02 (dd, J=8.95, 12.59 Hz, 1H), 2.18 (br dd, J=4.80, 9.21 Hz, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H)                                              | B                    | Phenomenex Lux Cellulose-2, 15% de MeOH, pico 1 |
| 22    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.83 (d, J=1.30 Hz, 1H), 8.16-8.21 (m, 1H), 7.73 (d, J=6.23 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.21 (d, J=10.38 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.34-4.53 (m, 1H), 3.63 (br dd, J=1.56, 12.46 Hz, 1H), 3.49 (br s, 1H), 3.05-3.22 (m, 2H), 2.99 (dd, J=8.82, 12.46 Hz, 1H), 2.11-2.26 (m, 1H), 1.89 (ddd, J=3.63, 9.67, 13.43 Hz, 1H)                   | B                    | Phenomenex Lux Cellulose-2, 15% de MeOH, pico 2 |



| Ej. # | Frec., Solvente                    | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 23    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.85 (s, 1H), 8.06-8.13 (m, 1H), 7.51 (d, J=7.79 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.05-7.22 (m, 3H), 5.49 (s, 2H), 3.30-3.36 (m, 2H), 3.10-3.23 (m, 3H), 2.94-3.09 (m, 1H), 2.38 (qd, J=6.47, 12.52 Hz, 1H), 1.88-2.03 (m, 2H), 1.66-1.88 (m, 2H)                                                                            | B                     | Chiralpak AD-H, 30% de IPA, pico 1       |
| 24    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.85 (s, 1H), 8.18-8.23 (m, 1H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.00 (br dd, J=2.47, 12.85 Hz, 1H), 3.80-3.91 (m, 1H), 3.37-3.56 (m, 4H), 3.25 (br d, J=2.34 Hz, 3H), 2.13-2.28 (m, 3H), 1.88-2.07 (m, 3H), 1.69-1.83 (m, 1H)                                                         | B                     | Chiralpak AD-H, 30% de IPA, pico 2       |
| 25    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.85 (s, 1H), 8.06-8.13 (m, 1H), 7.51 (d, J=7.79 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.05-7.22 (m, 3H), 5.49 (s, 2H), 3.30-3.36 (m, 2H), 3.10-3.23 (m, 3H), 2.94-3.09 (m, 1H), 2.38 (qd, J=6.47, 12.52 Hz, 1H), 1.88-2.03 (m, 2H), 1.66-1.88 (m, 2H)                                                                            | B                     | Chiralpak AD-H, 30% de IPA, pico 3       |
| 26    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.85 (s, 1H), 8.18-8.23 (m, 1H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.00 (br dd, J=2.47, 12.85 Hz, 1H), 3.80-3.91 (m, 1H), 3.37-3.56 (m, 4H), 3.25 (br d, J=2.34 Hz, 3H), 2.13-2.28 (m, 3H), 1.88-2.07 (m, 3H), 1.69-1.83 (m, 1H)                                                         | B                     | Chiralpak AD-H, 30% de IPA, pico 4       |
| 27    | 400MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.83 (dd, J=0.62, 2.07 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=2.07, 8.09 Hz, 1H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.32 (d, J=8.29 Hz, 1H), 7.07-7.19 (m, 3H), 5.45-5.52 (m, 2H), 3.38-3.45 (m, 2H), 2.99-3.17 (m, 2H), 1.94-2.14 (m, 2H), 1.57-1.86 (m, 4H)                                                                                                  | B                     | Chiralpak IC, 40% de MeOH, pico 1        |
| 28    | 400MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.83 (dd, J=0.83, 2.07 Hz, 1H), 8.06-8.11 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.32 (d, J=8.29 Hz, 1H), 7.05-7.19 (m, 3H), 5.47-5.52 (m, 2H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.01-3.18 (m, 2H), 1.96-2.18 (m, 2H), 1.56-1.84 (m, 4H)                                                                                                               | B                     | Chiralpak IC, 40% de MeOH, pico 1        |
| 29    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.49 (d, J=2.34 Hz, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 7.75-7.79 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.56 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.42-4.59 (m, 1H), 3.77 (dtd, J=1.69, 4.27, 12.62 Hz, 1H), 3.56-3.67 (m, 1H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.02-3.08 (m, 1H), 2.15-2.26 (m, 1H), 1.84-1.96 (m, 1H)                         | B                     | Chiralpak OD-H, 25% de MeOH, pico 1      |
| 30    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.48 (d, J=2.34 Hz, 1H), 8.04-8.08 (m, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 7.69 (dd, J=1.82, 8.56 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=4.02, 8.43 Hz, 2H), 5.48-5.53 (m, 2H), 4.47-4.65 (m, 1H), 3.79 (dtd, J=1.69, 4.27, 12.62 Hz, 1H), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.17-3.25 (m, 1H), 3.07-3.14 (m, 4H), 2.18-2.29 (m, 1H), 1.87-2.03 (m, 1H) | B                     | Chiralpak OD-H, 25% de MeOH, pico 1      |

| Ej. # | Frec., Solvente                    | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 31    | 400MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.77-8.82 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.38-4.60 (m, 1H), 3.76 (dtd, J=1.97, 4.31, 12.62 Hz, 1H), 3.56-3.68 (m, 1H), 3.16-3.26 (m, 2H), 2.97-3.10 (m, 1H), 2.12-2.26 (m, 1H), 1.79-1.98 (m, 1H)                                                                                                          | ---                   | ---                                      |
| 32    | 400MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.37 (d, J=2.90 Hz, 1H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.33 (dd, J=4.35, 8.71 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=2.07, 8.91 Hz, 1H), 6.73 (ddd, J=2.18, 9.85, 11.61 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.39-4.60 (m, 1H), 3.70 (dtd, J=1.76, 4.28, 12.49 Hz, 1H), 3.49-3.61 (m, 1H), 3.11-3.31 (m, 2H), 3.04 (dd, J=9.12, 12.44 Hz, 1H), 2.13-2.28 (m, 1H), 1.83-2.04 (m, 1H) | B                     | Regis Whelk-O, 20% de MeOH, pico 2       |
| 33    | 400MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.41 (d, J=2.90 Hz, 1H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.35 (dd, J=4.15, 8.71 Hz, 1H), 6.71-6.85 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.32-4.54 (m, 1H), 3.61 (dtd, J=1.66, 4.17, 12.39 Hz, 1H), 3.43-3.53 (m, 1H), 3.06-3.20 (m, 2H), 2.97 (dd, J=8.60, 12.34 Hz, 1H), 2.11-2.25 (m, 1H), 1.80-1.97 (m, 1H)                                                      | B                     | Regis Whelk-O, 20% de MeOH, pico 1       |
| 34    | 400MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.66-8.74 (m, 2H), 6.86-6.92 (m, 1H), 6.72-6.82 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.36-4.59 (m, 1H), 3.64 (dtd, J=1.87, 4.28, 12.39 Hz, 1H), 3.47-3.57 (m, 1H), 3.09-3.22 (m, 2H), 2.99 (dd, J=8.91, 12.44 Hz, 1H), 2.07-2.26 (m, 1H), 1.75-1.99 (m, 1H)                                                                                            | B                     | Regis Whelk-O, 15% de MeOH, pico 2       |
| 35    | 400MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.67-8.72 (m, 2H), 7.03-7.08 (m, 1H), 6.68-6.77 (m, 1H), 5.62 (d, J=0.83 Hz, 2H), 4.44-4.65 (m, 1H), 3.69 (dtd, J=1.76, 4.35, 12.54 Hz, 1H), 3.44-3.58 (m, 1H), 3.24-3.32 (m, 1H), 3.12-3.19 (m, 1H), 3.05 (dd, J=9.43, 12.54 Hz, 1H), 2.17-2.27 (m, 1H), 1.84-2.01 (m, 1H)                                                              | B                     | Regis Whelk-O, 15% de MeOH, pico 1       |
| 36    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.73 (s, 2H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.35 (dd, J=2.34, 9.34 Hz, 1H), 5.57 (d, J=4.15 Hz, 2H), 5.00-5.16 (m, 1H), 3.72-3.85 (m, 2H), 3.46-3.54 (m, 2H), 3.35-3.44 (m, 1H), 1.98-2.19 (m, 2H)                                                                                                                                                  | ---                   | ---                                      |
| 37    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.72 (s, 2H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.31 (dd, J=2.47, 9.47 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.41-4.60 (m, 1H), 3.78 (dtd, J=1.82, 4.25, 12.78 Hz, 1H), 3.56-3.70 (m, 1H), 3.16-3.29 (m, 2H), 3.07 (dd, J=9.34, 12.72 Hz, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 1H)                                                                                    | ---                   | ---                                      |
| 38    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.81-8.92 (m, 1 H), 8.25 (dd, J=8.30, 2.08 Hz, 1 H), 7.49-7.66 (m, 2H), 7.17-7.39 (m, 3H), 5.64 (s, 2H), 4.69-4.86 (m, 1H), 3.92-4.06 (m, 1H), 3.61-3.79 (m, 2H), 3.20-3.32 (m, 2H), 2.24-2.41 (m, 1H), 1.92-2.14 (m, 1H)                                                                                                                | ---                   | ---                                      |
| 39    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.74 - 8.81 (m, 2 H), 7.39 - 7.51 (m, 1 H), 7.00 (dd, J=8.95, 2.47 Hz, 1 H), 6.94 (ddd, J=9.86, 8.82, 2.60 Hz, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 4.98 (dt, J=5.26, 2.43 Hz, 1 H), 3.48 (dd, J=11.94, 3.89 Hz, 1 H), 3.19 - 3.41 (m, 5 H), 1.92 - 2.21 (m, 2 H)                                                                                        | B                     | Chiralpak IC, 20% de IPA pico 1          |

| Ej. # | Frec., Solvente                    | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 40    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.78 (s, 2 H), 7.04 - 7.25 (m, 2 H), 6.80 - 6.96 (m, 1 H), 5.45 - 5.61 (m, 2 H), 3.42 - 3.58 (m, 1 H), 3.17 - 3.40 (m, 5 H), 1.88 - 2.23 (m, 2 H)                                                                                                                                                                                             | B                     | Chiralpak IC, 20% de IPA, pico 2         |
| 41    | 500MHz<br>d <sub>3</sub> -<br>MeOH | 8.81 (s, 2H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.61 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.69-3.77 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.43-3.53 (m, 1H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 1H), 2.14-2.41 (m, 2H)                                                                                                                                   | B                     | Chiralpak OJ, 15% de MeOH, pico 2        |
| 42    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.79 (s, 2H), 7.80-7.86 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.37 (d, J=8.30 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.34-3.53 (m, 3H), 3.22-3.30 (m, 1H), 2.29-2.41 (m, 1H), 2.07-2.27 (m, 1H)                                                                                                                                   | B                     | Chiralpak OJ, 15% de MeOH, pico 1        |
| 43    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -<br>DMSO | 8.93 (d, J=1.35 Hz, 1H), 8.32 (dd, J=2.18, 8.19 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.49 (d, J=7.92 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.22-4.48 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 2H), 2.97-3.09 (m, 1H), 2.72-2.94 (m, 2H), 1.97-2.11 (m, 1H), 1.61-1.77 (m, 1H)                                                                               | --                    | --                                       |
| 44    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -<br>DMSO | 8.96 (s, 1H), 8.27 (dd, J=2.18, 8.19 Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.98 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.21-4.48 (m, 1H), 3.35 (br s, 3H), 2.86-3.03 (m, 2H), 2.74 (dd, J=8.60, 12.44 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.93-2.12 (m, 1H), 1.87 (br s, 1H), 1.64-1.82 (m, 1H)                                                    | --                    | --                                       |
| 45    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -<br>DMSO | 8.92-8.95 (m, 1H), 8.36-8.50 (m, 3H), 7.76 (d, J=8.09 Hz, 1H), 7.53-7.60 (m, 1H), 7.33-7.43 (m, 1H), 7.18 (t, J=9.23 Hz, 1H), 5.63-5.84 (m, 2H), 3.86 (br d, J=10.47 Hz, 1H), 3.26-3.52 (m, 3H), 3.15 (br t, J=9.90 Hz, 1H), 1.82-2.01 (m, 2H), 1.40-1.69 (m, 2H)                                                                             | B                     | Chiralcel OD-H, 15% de IPA Pico 1        |
| 46    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -<br>DMSO | 8.94 (s, 1H), 8.48 (br s, 2H), 8.40 (dd, J=2.18, 8.19 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.19 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=2.85, 8.66 Hz, 2H), 7.14 (dt, J=2.38, 9.53 Hz, 1H), 5.65-5.84 (m, 2H), 3.89 (br d, J=10.57 Hz, 1H), 3.28-3.52 (m, 3H), 3.18 (br t, J=9.80 Hz, 1H), 1.94-2.02 (m, 1H), 1.81-1.93 (m, 1H), 1.47-1.72 (m, 2H)                                | B                     | Chiralcel OD-H, 15% de IPA Pico 2        |
| 47    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -<br>DMSO | 8.93 (s, 1H), 8.71 (br s, 2H), 8.38 (dd, J=1.75, 8.24 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.17 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=4.54, 8.69 Hz, 1H), 7.36 (br d, J=8.30 Hz, 1H), 7.16 (t, J=8.68 Hz, 1H), 5.63-5.82 (m, 2H), 5.06-5.24 (m, 1H), 3.79 (br d, J=12.07 Hz, 1H), 3.62-3.74 (m, 1H), 3.36-3.52 (m, 3H), 3.24-3.33 (m, 1H), 2.09-2.20 (m, 1H), 1.88-2.09 (m, 1H) | B                     | Chiralcel OD-H, 15% de IPA Pico 1        |

| Ej. # | Frec., Solvente                    | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 48    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -<br>DMSO | 8.94 (s, 1H), 8.66 (br s, 3H), 8.37 (dd, <i>J</i> =1.82, 8.17 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> =8.17 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> =2.14, 9.02 Hz, 1H), 7.31 (br dd, <i>J</i> =4.41, 8.69 Hz, 1H), 7.07 (t, <i>J</i> =8.71 Hz, 1H), 5.60-5.78 (m, 2H), 5.05-5.24 (m, 1H), 3.62-3.78 (m, 2H), 3.36-3.51 (m, 2H), 3.22-3.31 (m, 1H), 2.09-2.18 (m, 1H), 1.93-2.07 (m, 1H)                                                      | B                     | Chiralcel OD-H, 15% de IPA<br>Pico 2     |
| 49    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -<br>DMSO | 8.90-8.96 (m, 1H), 8.87 (br s, 2H), 8.40 (dd, <i>J</i> =1.95, 8.17 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.30 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> =4.54, 8.69 Hz, 1H), 7.39 (br d, <i>J</i> =7.40 Hz, 1H), 7.18 (t, <i>J</i> =8.78 Hz, 1H), 5.68-5.84 (m, 2H), 4.86-5.05 (m, 1H), 4.04 (br d, <i>J</i> =12.46 Hz, 1H), 3.59-3.73 (m, 1H), 3.33-3.53 (m, 2H), 3.22 (br t, <i>J</i> =11.42 Hz, 1H), 2.22-2.32 (m, 1H), 1.75-1.92 (m, 1H) | B                     | Chiralcel OD-H, 15% de IPA<br>Pico 1     |
| 50    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -<br>DMSO | 8.94 (s, 1H), 8.90 (br s, 2H), 8.39 (dd, <i>J</i> =1.62, 8.24 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.17 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.13 (t, <i>J</i> =8.77 Hz, 1H), 5.68-5.84 (m, 2H), 4.87-5.07 (m, 1H), 4.07 (br d, <i>J</i> =12.72 Hz, 1H), 3.60-3.73 (m, 1H), 3.36-3.53 (m, 2H), 3.25 (br t, <i>J</i> =11.55 Hz, 1H), 2.23-2.32 (m, 1H), 1.78-1.91 (m, 1H)                                                               | B                     | Chiralcel OD-H, 15% de IPA<br>Pico 2     |
| 51    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -<br>DMSO | 8.94 (d, <i>J</i> =1.45 Hz, 1H), 8.32 (dd, <i>J</i> =2.18, 8.19 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> =0.93 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 5.56 (s, 2H), 3.48 (br d, <i>J</i> =11.71 Hz, 1H), 3.34-3.42 (m, 1H), 2.84-2.95 (m, 1H), 2.61-2.78 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.59-1.72 (m, 1H), 1.40-1.58 (m, 1H), 1.03-1.29 (m, 1H)                                                                                                  | B                     | Chiralpak AD-H, 20% de metanol<br>Pico 1 |
| 52    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -<br>DMSO | 8.93 (d, <i>J</i> =1.35 Hz, 1H), 8.32 (dd, <i>J</i> =2.18, 8.19 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> =1.14 Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> =1.45 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.38-3.50 (m, 1H), 3.29-3.37 (m, 1H), 2.87 (br s, 1H), 2.78 (br s, 1H), 2.66 (br dd, <i>J</i> =9.07, 11.87 Hz, 1H), 1.74-1.85 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H), 1.43-1.57 (m, 1H), 1.11-1.31 (m, 1H)          | B                     | Chiralpak AD-H, 20% de metanol<br>Pico 2 |
| 53    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -<br>DMSO | 8.93 (dd, <i>J</i> =0.73, 2.07 Hz, 1H), 8.33 (dd, <i>J</i> =2.07, 8.19 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =0.93 Hz, 1H), 7.48-7.58 (m, 3H), 5.61 (s, 2H), 4.25-4.48 (m, 1H), 3.38-3.57 (m, 2H), 3.03-3.16 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 2H), 1.97-2.13 (m, 1H), 1.61-1.80 (m, 3H)                                                                                                                                                   | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de metanol<br>Pico 1 |
| 54    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -<br>DMSO | 8.92 (s, 1H), 8.33 (dd, <i>J</i> =2.12, 8.14 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> =1.14 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> =1.50, 8.24 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.25-4.48 (m, 1H), 3.36-3.52 (m, 3H), 3.07 (br s, 1H), 2.79-2.95 (m, 2H), 1.96-2.18 (m, 1H), 1.65-1.80 (m, 2H)                                                                                        | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de metanol<br>Pico 2 |

| Ej. # | Frec., Solvente             | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC  |
|-------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|
| 55    | 400MHz CDCl <sub>3</sub>    | 8.88 (d, <i>J</i> =1.35 Hz, 1H), 8.00 (dd, <i>J</i> =2.13, 8.14 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> =8.19 Hz, 1H), 7.43-7.54 (m, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> =1.04 Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 5.36-5.47 (m, 2H), 3.43-3.63 (m, 3H), 3.14-3.33 (m, 2H), 2.27-2.40 (m, 1H), 2.10-2.24 (m, 1H), 1.75 (br s, 2H)                                                                                           | B                     | Chiralpak AD-H, 20% de IPA, Pico 1        |
| 56    | 400MHz CDCl <sub>3</sub>    | 8.89 (d, <i>J</i> =1.35 Hz, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> =2.07, 8.09 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =0.93 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> =1.45, 8.29 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> =8.19 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> =8.19 Hz, 1H), 5.40-5.54 (m, 2H), 3.40-3.62 (m, 3H), 3.17-3.35 (m, 2H), 2.29-2.42 (m, 1H), 2.01-2.26 (m, 1H), 1.95 (br s, 2H)                                                        | B                     | Chiralpak AD-H, 20% de IPA, Pico 2        |
| 57    | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 8.93 (s, 1H), 8.31 (br d, <i>J</i> =8.19 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =8.19 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.39 (br d, <i>J</i> =11.09 Hz, 2H), 3.29 (br d, <i>J</i> =12.44 Hz, 2H), 2.84 (br t, <i>J</i> =10.37 Hz, 1H), 2.57-2.78 (m, 2H), 1.77 (br dd, <i>J</i> =3.89, 8.55 Hz, 1H), 1.65 (br dd, <i>J</i> =4.20, 9.38 Hz, 1H), 1.40-1.61 (m, 1H), 1.05-1.21 (m, 1H) | --                    | --                                        |
| 58    | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 8.93 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> =8.19 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.19 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.24-4.47 (m, 1H), 3.34-3.52 (m, 3H), 2.98-3.10 (m, 1H), 2.78-2.95 (m, 2H), 2.05 (br t, <i>J</i> =12.70 Hz, 1H), 1.84-1.99 (m, 1H), 1.64-1.83 (m, 1H)                                                                                                           | --                    | --                                        |
| 59    | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 8.93 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.09 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.64-4.86 (m, 2H), 3.17-3.38 (m, 2H), 3.05-3.17 (m, 1H), 2.93-3.02 (m, 1H), 2.82-2.93 (m, 1H), 1.92-2.04 (m, 1H), 1.79 (br s, 1H)                                                                                                                               | --                    | --                                        |
| 60    | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 8.89-8.96 (m, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> =7.79 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.54-5.66 (m, 2H), 3.34-3.46 (m, 2H), 3.15-3.26 (m, 1H), 2.96-3.14 (m, 2H), 2.16-2.31 (m, 1H), 1.87-2.08 (m, 2H), 1.78-1.87 (m, 1H)                                                                                                                                 | --                    | --                                        |
| 61    | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 8.94 (s, 1H), 8.31 (dd, <i>J</i> =2.07, 8.19 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1H), 6.95 (t, <i>J</i> =10.39 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.33 (br d, <i>J</i> =11.82 Hz, 2H), 3.23 (br d, <i>J</i> =12.23 Hz, 2H), 2.66-2.87 (m, 2H), 2.54-2.63 (m, 1H), 1.73-1.90 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.41-1.58 (m, 1H), 1.16 (br s, 1H)                          | B                     | Regis Whelk-O s.s, 30% de metanol, Pico 2 |
| 62    | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 8.93 (s, 1H), 8.31 (dd, <i>J</i> =1.97, 8.19 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> =1.92, 9.28 Hz, 1H), 6.85 (t, <i>J</i> =10.74 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.34-3.44 (m, 4H), 2.73-2.91 (m, 2H), 2.63 (dd, <i>J</i> =9.07, 11.87 Hz, 1H), 1.74-1.86 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H), 1.43-1.60 (m, 1H), 1.11-1.28 (m, 1H)                                                  | B                     | Regis Whelk-O s.s, 30% de metanol, Pico 2 |

| Ej. # | Frec., Solvente                | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC             |
|-------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------|
| 63    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 8.93 (s, 1H), 8.32 (dd, <i>J</i> =2.02, 8.24 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.19 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> =8.98 Hz, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> =10.69 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.33-4.59 (m, 1H), 3.69-4.05 (m, 2H), 3.31-3.50 (m, 2H), 2.96-3.09 (m, 2H), 2.83 (dd, <i>J</i> =9.02, 12.54 Hz, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 1.67-1.79 (m, 1H)                                                 | B                     | Chiralcel OJ-H, 15% de metanol<br>Pico 2             |
| 64    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 8.92 (s, 1H), 8.32 (dd, <i>J</i> =1.76, 8.19 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> =1.92, 9.28 Hz, 1H), 6.87 (t, <i>J</i> =10.73 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.26-4.49 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 2H), 3.02-3.10 (m, 1H), 2.88-2.99 (m, 1H), 2.82 (dd, <i>J</i> =8.60, 12.44 Hz, 1H), 1.92-2.15 (m, 1H), 1.66-1.86 (m, 3H)                                          | B                     | Chiralcel OJ-H, 15% de metanol<br>Pico 1             |
| 65    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 8.94 (s, 1H), 8.31 (dd, <i>J</i> =1.97, 8.19 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =8.19 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1H), 6.96 (t, <i>J</i> =10.40 Hz, 1H), 5.49-5.58 (m, 2H), 4.63-4.83 (m, 1H), 3.04-3.26 (m, 3H), 2.84-2.97 (m, 2H), 1.75-2.01 (m, 2H), 1.65 (br s, 2H)                                                                                                          | B                     | Phenomenex Lux Cellulose-2, 20% de metanol<br>Pico 2 |
| 66    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 8.92 (s, 1H), 8.31 (dd, <i>J</i> =1.87, 8.19 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =8.19 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> =1.92, 9.28 Hz, 1H), 6.86 (t, <i>J</i> =10.73 Hz, 1H), 5.49-5.59 (m, 2H), 4.81 (br s, 1H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.90-3.02 (m, 2H), 1.81-2.03 (m, 2H), 1.63 (br s, 2H)                                                                                                     | B                     | Phenomenex Lux Cellulose-2, 20% de metanol<br>Pico 1 |
| 67    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 8.92 (s, 1H), 8.32 (dd, <i>J</i> =1.97, 8.19 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =8.19 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> =1.81, 9.28 Hz, 1H), 6.89 (t, <i>J</i> =10.66 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.33-3.56 (m, 2H), 3.10-3.26 (m, 2H), 2.98-3.10 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.00-2.14 (m, 1H), 1.78 (br s, 2H)                                                                                     | B                     | Phenomenex Lux Cellulose-2, 20% de metanol<br>Pico 1 |
| 68    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 8.93 (s, 1H), 8.33 (dd, <i>J</i> =2.18, 8.19 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =1.04 Hz, 1H), 7.48-7.58 (m, 3H), 5.61 (s, 2H), 4.25-4.47 (m, 1H), 3.38-3.57 (m, 2H), 3.04-3.17 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 2H), 1.99-2.12 (m, 1H), 1.60-1.79 (m, 3H)                                                                                                                                          | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de metanol<br>Pico 1             |
| 69    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 8.92 (s, 1H), 8.33 (dd, <i>J</i> =2.18, 8.19 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> =1.14 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> =8.19 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> =1.45, 8.29 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.27-4.48 (m, 1H), 3.36-3.56 (m, 2H), 3.01-3.14 (m, 1H), 2.79-2.96 (m, 2H), 1.96-2.22 (m, 2H), 1.81-1.96 (m, 1H), 1.66-1.81 (m, 1H)                                | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de metanol<br>Pico 2             |
| 70    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 8.96 (d, <i>J</i> =1.45 Hz, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> =2.18, 8.19 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> =7.67 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1H), 6.98-7.13 (m, 3H), 5.47 (s, 2H), 3.35 (br dd, <i>J</i> =3.42, 11.71 Hz, 2H), 3.14-3.30 (m, 1H), 2.67-2.89 (m, 2H), 2.58 (dd, <i>J</i> =9.02, 11.71 Hz, 1H), 1.73-1.87 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.42-1.60 (m, 2H), 1.08-1.22 (m, 1H) | --                    | --                                                   |

| Ej. # | Frec., Solvente                | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Estado de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC                              |
|-------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 71    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 9.06 (br s, 3H), 8.88-9.00 (m, 1H), 8.37 (dd, J=2.18, 8.19 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.19 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=2.44, 9.17 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=4.56, 8.81 Hz, 1H), 7.05 (t, J=9.27 Hz, 1H), 5.61-5.87 (m, 2H), 3.96-4.12 (m, 1H), 3.90 (br d, J=12.85 Hz, 1H), 3.42-3.54 (m, 2H), 3.23-3.34 (m, 1H), 2.45-2.60 (m, 1H), 2.20-2.37 (m, 1H) | B                    | Chiralcel OD-H, 15% de IPA, Pico 2                                    |
| 72    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 8.94 (d, J=1.45 Hz, 1H), 8.31 (dd, J=2.18, 8.19 Hz, 1H), 7.50 (t, J=9.11 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.50 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=7.36, 10.78 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.23-4.46 (m, 1H), 3.22-3.45 (m, 3H), 2.81-3.05 (m, 2H), 2.76 (dd, J=8.60, 12.44 Hz, 1H), 1.87-2.12 (m, 1H), 1.63-1.87 (m, 3H)                                            | --                   | --                                                                    |
| 73    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 8.96 (dd, J=0.73, 2.07 Hz, 1H), 8.29 (dd, J=2.18, 8.19 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.54 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.29 Hz, 1H), 7.00-7.13 (m, 3H), 5.51 (s, 2H), 4.63-4.84 (m, 1H), 3.06-3.26 (m, 3H), 2.88-3.00 (m, 2H), 1.79-2.03 (m, 2H), 1.59 (br s, 2H)                                                                                      | --                   | --                                                                    |
| 74    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 8.90 (d, J=1.45 Hz, 1H), 8.37-8.43 (m, 1H), 8.34 (br s, 2H), 7.85 (d, J=8.19 Hz, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.22-7.34 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 3.83-4.11 (m, 4H), 3.60-3.75 (m, 1H), 2.95-3.15 (m, 2H), 1.91 (td, J=4.13, 8.22 Hz, 1H), 1.03 (dd, J=5.29, 7.77 Hz, 1H), 0.52 (t, J=4.87 Hz, 1H)                                          | B                    | Chiralpak AD-H, 30% de isopropanol Pico 1                             |
| 75    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 8.90 (d, J=1.97 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (br s, 3H), 7.86 (d, J=8.29 Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.22-7.34 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 4.04-4.13 (m, 1H), 3.83-4.02 (m, 3H), 3.63-3.73 (m, 1H), 2.95-3.20 (m, 2H), 1.91 (td, J=4.09, 8.19 Hz, 1H), 0.98-1.07 (m, 1H), 0.52 (t, J=4.87 Hz, 1H)                                         | B                    | Chiralpak AD-H, 30% de isopropanol Pico 2                             |
| 76    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 8.89-8.97 (m, 1H), 8.50 (br s, 2H), 8.41 (dd, J=2.13, 8.24 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.29 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.71 Hz, 2H), 7.23-7.34 (m, 2H), 5.88-6.16 (m, 2H), 4.21 (br dd, J=6.22, 10.88 Hz, 1H), 3.87 (br dd, J=7.26, 10.26 Hz, 1H), 3.42-3.77 (m, 3H), 2.97-3.16 (m, 1H), 2.82-2.94 (m, 1H), 1.71-2.04 (m, 3H), 1.42-1.64 (m, 1H)   | B                    | Phenomenex Lux Cellulose-2, 25% de isopropanol con 0.2% de DEA Pico 1 |
| 77    | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 8.92 (d, J=1.45 Hz, 1H), 8.47 (br d, J=1.35 Hz, 3H), 8.41 (dd, J=2.07, 8.19 Hz, 1H), 7.89 (br d, J=8.09 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.09 Hz, 2H), 7.23-7.34 (m, 2H), 5.86-6.14 (m, 2H), 4.10-4.29 (m, 1H), 3.75-4.02 (m, 1H), 3.54-3.73 (m, 3H), 2.97-3.07 (m, 1H), 2.82-2.92 (m, 1H), 1.74-1.99 (m, 3H), 1.41-1.65 (m, 1H)                 | B                    | Phenomenex Lux Cellulose-2, 25% de isopropanol con 0.2% de DEA Pico 4 |

| Ej. # | Frec., Solvente               | Datos RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Estado de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC                              |
|-------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 78    | 400MHz $\text{d}_4$ -methanol | 8.82 (s, 1H), 8.20-8.29 (m, 1H), 7.79 (d, $J=8.19$ Hz, 1H), 7.28-7.50 (m, 4H), 5.90 (s, 2H), 3.92-4.12 (m, 3H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.02-3.17 (m, 1H), 2.89-2.96 (m, 2H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.18 (dd, $J=5.34$ , 7.78, 13.31 Hz, 1H), 1.73-1.85 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 1H)                                                                | B                    | Phenomenex Lux Cellulose-2, 25% de isopropanol con 0.2% de DEA Pico 2 |
| 79    | 400MHz $\text{d}_4$ -methanol | 8.82 (d, $J=1.45$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J=2.07$ , 8.19 Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 7.29-7.50 (m, 4H), 5.85-5.93 (m, 2H), 4.05-4.12 (m, 1H), 3.91-4.01 (m, 2H), 3.55-3.77 (m, 2H), 3.01-3.18 (m, 1H), 2.92 (dd, $J=4.28$ , 4.51, 8.41 Hz, 1H), 2.28-2.37 (m, 1H), 2.13-2.23 (m, 1H), 1.74-1.85 (m, 1H), 1.58-1.71 (m, 1H), 1.43 (s, 1H)                 | B                    | Phenomenex Lux Cellulose-2, 25% de isopropanol con 0.2% de DEA Pico 3 |
| 80    | 400MHz $\text{d}_6$ -DMSO     | 8.91 (d, $J=1.45$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J=2.18$ , 8.19 Hz, 1H), 8.28 (br s, 3H), 7.82 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=3.21$ , 7.77 Hz, 2H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.25 (d, $J=7.37$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J=3.73$ Hz, 2H), 3.87-3.94 (m, 1H), 3.64-3.86 (m, 3H), 2.88 (br t, $J=6.27$ Hz, 2H), 2.61-2.70 (m, 1H), 2.16 (br d, $J=6.22$ Hz, 1H), 1.82-1.91 (m, 1H) | B                    | Chiralpak IC, 40% de isopropanol con 0.2% de DEA Pico 1               |
| 81    | 400MHz $\text{d}_6$ -DMSO     | 8.91 (d, $J=1.45$ Hz, 1H), 8.36-8.43 (m, 1H), 8.33 (br s, 2H), 7.82 (d, $J=8.19$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=3.84$ , 7.67 Hz, 2H), 7.21-7.36 (m, 2H), 5.89-5.97 (m, 2H), 3.65-3.93 (m, 5H), 3.47-3.51 (m, 1H), 2.79-2.96 (m, 2H), 2.61-2.72 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H)                                                                          | B                    | Chiralpak IC, 40% de isopropanol con 0.2% de DEA Pico 2               |
| 82    | 500MHz DMSO- $\text{d}_6$     | 8.92 (s, 1H), 8.54 (br s, 2H), 8.33 (br d, $J=7.79$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (br s, 2H), 5.62 (q, $J=17.82$ Hz, 2H), 5.01-5.20 (m, 1H), 3.59-3.63 (m, 1H), 3.29-3.31 (m, 2H), 3.08 (br t, $J=10.96$ Hz, 1H), 2.08 (br s, 1H), 1.86-2.03 (m, 1H)                                                                                                           | B                    | --                                                                    |
| 83    | 400MHz DMSO- $\text{d}_6$     | 8.93 (s, 1H), 8.40 (br s, 2H), 8.33 (dd, $J=1.66$ , 8.09 Hz, 1H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.38 (dd, $J=7.46$ , 10.26 Hz, 1H), 5.50-5.63 (m, 2H), 5.00-5.20 (m, 1H), 3.50 (br s, 1H), 3.24-3.33 (m, 1H), 3.15-3.23 (m, 1H), 3.02-3.14 (m, 1H), 1.87-2.12 (m, 2H)                                                                                                   | B                    | --                                                                    |
| 84    | 400MHz DMSO- $\text{d}_6$     | 8.90-8.97 (m, 1H), 8.86 (br s, 2H), 8.34 (br d, $J=8.29$ Hz, 1H), 7.53-7.63 (m, 2H), 7.40 (dd, $J=7.31$ , 10.52 Hz, 1H), 5.54-5.73 (m, 2H), 3.92-4.21 (m, 2H), 3.65-3.78 (m, 2H), 3.33 (br d, $J=7.05$ Hz, 1H), 3.09-3.21 (m, 1H), 2.15-2.32 (m, 1H)                                                                                                         | B                    | --                                                                    |
| 85    | 500 MHz, DMSO- $\text{d}_6$   | 8.86-8.99 (m, 2H), 8.56 (d, $J=2.21$ Hz, 1H), 7.99 (br d, $J=8.04$ Hz, 1H), 7.47-7.59 (m, 2H), 7.25 (br s, 2H), 7.15-7.23 (m, 1H), 5.50-5.67 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 1H), 3.78-3.95 (m, 3H), 3.25-3.39 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H)                                                                                                                             | B                    | --                                                                    |



| Ej. # | Frec., Solvente      | Datos RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Estado de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC       |
|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------|
| 86    | 500 MHz, DMSO- $d_6$ | 8.55 (d, $J=2.21$ Hz, 1H), 8.47 (br s, 2H), 7.96 (dd, $J=2.34, 8.43$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=7.78$ Hz, 1H), 7.40 (br d, $J=7.40$ Hz, 1H), 7.09-7.22 (m, 3H), 5.43-5.58 (m, 2H), 5.04-5.22 (m, 1H), 3.72-3.84 (m, 2H), 3.62-3.69 (m, 2H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.19-3.28 (m, 1H), 2.04-2.16 (m, 1H)                                                                                 | B                    | --                                             |
| 87    | 500 MHz, DMSO- $d_6$ | 8.93 (d, $J=1.95$ Hz, 1H), 8.81 (br s, 2H), 8.34 (dd, $J=2.08, 8.17$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.17$ Hz, 1H), 6.98-7.06 (m, 2H), 5.56-5.75 (m, 2H), 4.00 (dt, $J=3.63, 5.51$ Hz, 1H), 3.73 (br d, $J=12.33$ Hz, 1H), 3.38 (br d, $J=12.33$ Hz, 1H), 3.27-3.34 (m, 1H), 3.10-3.19 (m, 1H), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.16-2.33 (m, 1H)                                                     | B                    | --                                             |
| 88    | 500MHz $d_4$ -MeOH   | 8.84 (d, $J=1.82$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J=2.08, 8.30$ Hz, 1H), 7.40-7.52 (m, 2H), 6.91-7.00 (m, 2H), 5.47-5.62 (m, 2H), 3.34-3.54 (m, 2H), 3.08-3.28 (m, 3H), 2.21-2.36 (m, 1H), 2.00-2.21 (m, 1H)                                                                                                                                                                              | I                    | YMC Amyose SA, Metanol THF (70:30) 40%; pico 1 |
| 89    | 500MHz $d_6$ -DMSO   | 8.94 (d, $J=1.56$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J=1.95, 8.17$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.56$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=7.27$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J=7.91$ Hz, 1H), 5.58-5.69 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 3H), 3.02-3.13 (m, 2H), 2.18-2.33 (m, 1H), 1.97-2.13 (m, 1H)                                                                                                                                   | -                    |                                                |
| 90    | 600MHz $d_6$ -DMSO   | 8.95 (d, $J=1.56$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J=2.02, 8.25$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.10$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.10$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=7.79$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J=7.94$ Hz, 1H), 5.54-5.67 (m, 2H), 4.26-4.45 (m, 1H), 3.38-3.50 (m, 2H), 3.01-3.10 (m, 1H), 2.79-2.92 (m, 2H), 2.00-2.13 (m, 1H), 1.66-1.80 (m, 1H)                                                                  | --                   | --                                             |
| 91    | 600MHz $d_6$ -DMSO   | 8.95 (d, $J=1.25$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J=2.02, 8.25$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.41$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.10$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=7.79$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J=7.79$ Hz, 1H), 5.54-5.66 (m, 2H), 4.66-4.84 (m, 1H), 3.30 (br d, $J=3.74$ Hz, 1H), 3.25 (td, $J=4.05, 12.77$ Hz, 1H), 3.08-3.16 (m, 1H), 2.97-3.05 (m, 1H), 2.83-2.95 (m, 1H), 1.95-2.02 (m, 1H), 1.78-1.94 (m, 1H) | --                   | --                                             |
| 92    | 500MHz $d_4$ -MeOH   | 8.79 (d, $J=1.30$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J=2.08, 8.04$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=1.82$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=2.08$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.04$ Hz, 1H), 5.52-5.64 (m, 2H), 4.30-4.48 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.14-3.23 (m, 1H), 2.94-3.06 (m, 2H), 2.08-2.19 (m, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H)                                                                          | B                    | Separado por cromatografía flash               |
| 93    | 500MHz $d_4$ -MeOH   | 8.83 (d, $J=1.30$ Hz, 1H), 8.17-8.22 (m, 2H), 7.66 (d, $J=2.34$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.30$ Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.32-4.50 (m, 1H), 3.64-3.75 (m, 1H), 3.52-3.64 (m, 1H), 3.15-3.27 (m, 1H), 3.02-3.10 (m, 1H), 2.99 (dd, $J=8.56, 12.20$ Hz, 1H), 2.06-2.23 (m, 1H), 1.78-1.92 (m, 1H)                                                                                      | B                    | Separado por cromatografía flash               |

| Ej. # | Frec., Solvente                    | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Estado de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|
| 94    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.80 (d, <i>J</i> =1.82 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> =2.34 Hz, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> =2.34, 8.04 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> =2.08 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> =8.04 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.34-4.50 (m, 1H), 3.70-3.77 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.21 (ddd, <i>J</i> =2.47, 10.19, 13.04 Hz, 1H), 3.06-3.15 (m, 1H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)   | B                    | Separado por cromatografía flash         |
| 95    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.86 (d, <i>J</i> =1.30 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> =2.08, 8.30 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =7.79 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> =8.30 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.37-3.51 (m, 2H), 3.01-3.10 (m, 1H), 2.76-2.92 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 1H), 1.57-1.72 (m, 1H)                                                                                | --                   | --                                       |
| 96    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.85 (d, <i>J</i> =1.56 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> =2.08, 8.30 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =8.04 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> =8.56 Hz, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.56-3.64 (m, 1H), 3.37-3.51 (m, 2H), 3.06 (dt, <i>J</i> =2.60, 12.07 Hz, 1H), 2.78-2.92 (m, 2H), 1.99 (br dd, <i>J</i> =2.85, 13.23 Hz, 1H), 1.60-1.71 (m, 1H)                                 | --                   | --                                       |
| 97    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.86 (s, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> =2.08, 8.30 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> =7.79 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> =8.04 Hz, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.01 (t, <i>J</i> =7.53 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.49-3.61 (m, 6H), 2.15 (t, <i>J</i> =6.88 Hz, 2H)                                                                                                                                     | --                   | --                                       |
| 98    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.83 (d, <i>J</i> =1.30 Hz, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> =2.08, 8.04 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> =8.30 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =8.04 Hz, 1H), 7.33-7.47 (m, 3H), 5.95 (d, <i>J</i> =19.72 Hz, 1H), 5.80 (br d, <i>J</i> =18.68 Hz, 1H), 4.17-4.37 (m, 3H), 3.97-4.10 (m, 2H), 3.80 (br t, <i>J</i> =8.95 Hz, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 3.55 (dd, <i>J</i> =1.95, 13.36 Hz, 1H), 3.32-3.46 (m, 2H)   | B                    | Chiralcel OD-H, 25% de MeOH<br>Pico 1    |
| 99    | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.83 (s, 1H), 8.27 (dd, <i>J</i> =1.82, 8.30 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> =8.56 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =8.04 Hz, 1H), 7.38-7.47 (m, 2H), 7.35 (br d, <i>J</i> =8.04 Hz, 1H), 5.94 (d, <i>J</i> =18.68 Hz, 1H), 5.80 (br d, <i>J</i> =18.68 Hz, 1H), 4.18-4.36 (m, 3H), 3.95-4.06 (m, 2H), 3.80 (br t, <i>J</i> =8.30 Hz, 1H), 3.67-3.76 (m, 1H), 3.50-3.59 (m, 1H), 3.33-3.47 (m, 2H)        | B                    | Chiralcel OD-H, 25% de MeOH<br>Pico 2    |
| 100   | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.87 (d, <i>J</i> =1.30 Hz, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> =2.08, 8.04 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> =7.79 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> =8.30 Hz, 1H), 7.07-7.16 (m, 2H), 6.99-7.06 (m, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> =18.42 Hz, 1H), 5.48 (d, <i>J</i> =18.42 Hz, 1H), 3.93 (dd, <i>J</i> =2.72, 11.81 Hz, 1H), 3.64-3.75 (m, 3H), 3.48-3.63 (m, 2H), 3.43 (dd, <i>J</i> =8.95, 10.77 Hz, 1H), 2.84-3.00 (m, 3H) | B                    | Chiralcel OD-H, 20% de MeOH<br>Pico 1    |

| Ej. # | Frec., Solvente                    | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Estado de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC               |
|-------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------|
| 101   | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.87 (d, <i>J</i> =1.56 Hz, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> =2.08, 8.30 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> =8.04 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> =8.30 Hz, 1H), 7.07-7.16 (m, 2H), 6.99-7.06 (m, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> =18.42 Hz, 1H), 5.48 (d, <i>J</i> =18.68 Hz, 1H), 3.93 (dd, <i>J</i> =2.60, 11.94 Hz, 1H), 3.64-3.74 (m, 3H), 3.47-3.62 (m, 2H), 3.43 (dd, <i>J</i> =8.95, 10.77 Hz, 1H), 2.85-2.99 (m, 3H)                                          | B                    | Chiralcel OD-H, 20% de MeOH<br>Pico 2                  |
| 102   | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.79-8.88 (m, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> =2.21, 8.17 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =7.79 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> =8.30 Hz, 1H), 7.06-7.21 (m, 3H), 5.48-5.65 (m, 2H), 3.46 (d, <i>J</i> =11.94 Hz, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.17-3.23 (m, 1H), 3.03-3.12 (m, 1H), 2.12 (ddd, <i>J</i> =4.41, 11.35, 13.30 Hz, 1H), 1.89-2.01 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 1H)                                                                  | F                    | Chiralpak AD-H, 60% de MeOH con 0.2% de DEA<br>Pico 1  |
| 103   | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.85 (d, <i>J</i> =1.56 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> =2.08, 8.30 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =7.79 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> =8.04 Hz, 1H), 7.08-7.22 (m, 3H), 5.51-5.66 (m, 2H), 3.47 (d, <i>J</i> =12.20 Hz, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.21 (br d, <i>J</i> =12.20 Hz, 1H), 3.04-3.11 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 1.90-2.01 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H)                                                                | F                    | Chiralpak AD-H, 60% de MeOH con 0.2% de DEA<br>Pico 2  |
| 104   | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.86 (d, <i>J</i> =1.56 Hz, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> =2.08, 8.30 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =7.78 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> =8.30 Hz, 1H), 7.06-7.23 (m, 3H), 5.48-5.62 (m, 2H), 3.54 (d, <i>J</i> =10.90 Hz, 1H), 3.37 (d, <i>J</i> =10.90 Hz, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.08-3.22 (m, 2H), 3.04 (br d, <i>J</i> =11.94 Hz, 1H), 1.79-1.90 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.61 (ddd, <i>J</i> =4.28, 9.02, 13.43 Hz, 1H), 1.44-1.54 (m, 1H) | B                    | Chiralcel OD-H, 25% de iPrOH con 0.2% de DEA<br>Pico 1 |
| 105   | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.86 (d, <i>J</i> =1.30 Hz, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> =2.08, 8.04 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =7.78 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> =8.04 Hz, 1H), 7.07-7.22 (m, 3H), 5.51-5.62 (m, 2H), 3.54 (d, <i>J</i> =11.16 Hz, 1H), 3.37 (d, <i>J</i> =11.16 Hz, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.09-3.22 (m, 2H), 3.01-3.08 (m, 1H), 1.79-1.90 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.62 (ddd, <i>J</i> =4.41, 9.02, 13.56 Hz, 1H), 1.46-1.56 (m, 1H)                   | B                    | Chiralcel OD-H, 25% de iPrOH con 0.2% de DEA<br>Pico 2 |
| 106   | 600MHz<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub>  | 8.94 (d, <i>J</i> =1.48 Hz, 1H), 8.33 (dd, <i>J</i> =2.10, 8.17 Hz, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> =8.25 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> =8.21 Hz, 1H), 5.61-5.68 (m, 2H), 4.75-4.83 (m, 1H), 4.68-4.73 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 3H), 3.24 (td, <i>J</i> =4.03, 12.81 Hz, 1H), 3.05-3.19 (m, 2H), 2.86-3.04 (m, 3H), 2.57-2.65 (m, 1H), 2.33-2.48 (m, 1H), 1.92-2.01 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 1H)                                     | B                    | SFC:<br>Chiralcel OD-H, 15% de metanol.                |

| Ej. # | Frec., Solvente            | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC         |
|-------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------|
| 107   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 9.00 (d, J=1.32 Hz, 1H), 8.39 (dd, J=2.10, 8.25 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.17 Hz, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H), 5.63-5.72 (m, 2H), 4.83-4.90 (m, 1H), 4.76-4.81 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, 2H), 3.30 (td, J=3.99, 12.65 Hz, 1H), 3.13-3.25 (m, 2H), 2.95-3.11 (m, 2H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.87-2.00 (m, 1H)                                                                                                     | B                     | SFC: Chiralcel OD-H, 15% de metanol.             |
| 108   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.94 (d, J=1.40 Hz, 1H), 8.34 (dd, J=2.14, 8.21 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.63 (d, J=6.89 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.17 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.47 Hz, 1H), 5.65-5.73 (m, 2H), 3.18-3.26 (m, 1H), 2.98-3.12 (m, 2H), 2.17-2.29 (m, 1H), 1.89-2.07 (m, 1H), 1.79 (br s, 2H)                                                                                                                                               | B                     | SFC: Chiralcel OD-H, 15% de metanol.             |
| 109   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.94 (dd, J=0.66, 2.06 Hz, 1H), 8.34 (dd, J=2.14, 8.21 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.17 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=1.21, 8.45 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.41 Hz, 1H), 5.58-5.69 (m, 2H), 3.37-3.44 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.07-3.18 (m, 1H), 2.99-3.06 (m, 1H), 2.21-2.31 (m, 1H), 1.96-2.11 (m, 2H), 1.92 (br s, 1H)                                                                                           | B                     | SFC: Chiralcel OD-H, 15% de metanol.             |
| 110   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.94 (d, J=1.48 Hz, 1H), 8.49 (br s, 3H), 8.36 (dd, J=2.06, 8.21 Hz, 1H), 7.55 (br d, J=8.10 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.25 Hz, 1H), 6.99 (br d, J=8.17 Hz, 1H), 5.55-5.63 (m, 2H), 4.69-4.81 (m, 1H), 4.24-4.38 (m, 1H), 3.81 (br d, J=12.38 Hz, 1H), 3.61 (br s, 1H), 3.54 (br d, J=12.69 Hz, 1H), 3.10-3.21 (m, 2H), 2.51-2.54 (m, 9H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (br t, J=9.81 Hz, 1H), 1.82-1.90 (m, 1H) | B                     | SFC: Phenomenex Lux Cellulose-2, 25% de metanol. |
| 111   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.40 (br s, 1H), 8.27 (dd, J=2.06, 8.21 Hz, 1H), 7.47 (br d, J=8.17 Hz, 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 5.44-5.54 (m, 1H), 4.76 (dt, J=4.94, 9.17 Hz, 1H), 3.96-4.72 (m, 3H), 3.69 (br d, J=12.61 Hz, 1H), 3.52 (br s, 1H), 3.42 (br d, J=12.38 Hz, 1H), 2.98-3.12 (m, 1H), 2.42-2.52 (m, 5H), 2.23 (s, 2H), 2.11 (br t, J=9.81 Hz, 1H), 1.72-1.81 (m, 1H)                                                             | B                     | SFC: Phenomenex Lux Cellulose-2, 25% de metanol. |
| 112   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.95 (dd, J=0.70, 2.02 Hz, 1H), 8.31 (dd, J=2.14, 8.21 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.41 (d, J=6.67 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.43-5.54 (m, 2H), 4.34-4.43 (m, 1H), 4.26-4.34 (m, 1H), 3.25-3.38 (m, 1H), 2.96-3.05 (m, 1H), 2.85-2.91 (m, 1H), 2.76 (dd, J=8.60, 12.50 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.94-2.08 (m, 2H), 1.65-1.83 (m, 1H)                                                                                     | B                     | SFC: Phenomenex Lux Cellulose-2, 20% de metanol  |
| 113   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.96 (s, 1H), 8.31 (dd, J=2.14, 8.21 Hz, 1H), 7.38-7.53 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.38-5.53 (m, 2H), 4.25-4.43 (m, 1H), 3.38-3.40 (m, 1H), 3.29-3.34 (m, 1H), 2.97-3.05 (m, 1H), 2.84-2.92 (m, 1H), 2.76 (dd, J=8.56, 12.53 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.98-2.09 (m, 1H), 1.63-1.80 (m, 3H)                                                                                                                           | B                     | SFC: Phenomenex Lux Cellulose-2, 20% de metanol  |

| Ej. # | Frec., Solvente            | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC         |
|-------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------|
| 114   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.95 (s, 1H), 8.30 (dd, J=2.14, 8.21 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.33 Hz, 1H), 7.31 (d, J=6.93 Hz, 1H), 7.03 (d, J=9.89 Hz, 1H), 5.44-5.52 (m, 2H), 4.35-4.41 (m, 1H), 4.26-4.34 (m, 1H), 3.19-3.33 (m, 1H), 2.93-3.02 (m, 1H), 2.78-2.93 (m, 1H), 2.74 (dd, J=8.64, 12.46 Hz, 1H), 2.25 (d, J=1.48 Hz, 3H), 2.10-2.23 (m, 1H), 1.95-2.09 (m, 2H), 1.66-1.83 (m, 1H)                            | B                     | SFC: Phenomenex Lux Cellulose-2, 20% de metanol. |
| 115   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.92-8.98 (m, 1H), 8.30 (d, J=7.92 Hz, 1H), 7.31-7.44 (m, 2H), 7.22 (d, J=10.43 Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.01 Hz, 1H), 5.36-5.51 (m, 2H), 4.35-4.41 (m, 1H), 4.26-4.34 (m, 1H), 3.26-3.44 (m, 1H), 2.85-3.02 (m, 1H), 2.69-2.81 (m, 2H), 2.23-2.27 (m, 1H), 2.21 (d, J=1.56 Hz, 3H), 1.92-2.08 (m, 1H), 1.60-1.92 (m, 1H)                                                                    | B                     | SFC: Phenomenex Lux Cellulose-2, 20% de metanol. |
| 116   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.98 (d, J=1.63 Hz, 1H), 8.31 (dd, J=2.14, 8.21 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.63 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.25 Hz, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 6.94-7.04 (m, 1H), 5.44-5.50 (m, 2H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.23-3.32 (m, 1H), 2.82-2.91 (m, 1H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.43-2.49 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.68 (dd, J=3.67, 13.14 Hz, 1H), 1.50-1.61 (m, 1H), 1.11-1.23 (m, 1H)               | B                     | --                                               |
| 117   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.96 (s, 1H), 8.34 (dd, J=2.14, 8.21 Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.98 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.12 (d, J=7.93 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.62 (d, J=17.75 Hz, 1H), 5.53 (d, J=17.75 Hz, 1H), 3.68 (br d, J=11.83 Hz, 1H), 3.34 (br s, 1H), 3.19-3.28 (m, 2H), 3.01 (br t, J=9.42 Hz, 1H), 2.51-2.61 (m, 3H), 1.98-2.06 (m, 1H), 1.83 (dt, J=2.88, 6.50 Hz, 1H), 1.53-1.67 (m, 2H) | --                    | --                                               |
| 118   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.94 (s, 1H), 8.33 (dd, J=2.14, 8.21 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=2.18, 8.33 Hz, 2H), 7.05-7.09 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.98 Hz, 1H), 5.51-5.58 (m, 2H), 4.47-4.56 (dt, J=4.59, 8.68 Hz, 1H), 3.43-3.57 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.10-3.23 (m, 1H), 2.96-3.03 (m, 1H), 2.87 (dd, J=9.26, 12.61 Hz, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 1.70-1.79 (m, 1H)                                                     | B                     | SFC: Chiralcel OD-H, 15% de metanol.             |
| 119   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.95 (s, 1H), 8.32 (dd, J=2.14, 8.21 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.33 Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 1H), 6.87 (dd, J=2.34, 8.56 Hz, 1H), 5.50-5.57 (m, 2H), 4.43 (dt, J=4.59, 8.25 Hz, 1H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.37-3.40 (m, 1H), 2.91-3.07 (m, 1H), 2.81 (dd, J=8.80, 12.53 Hz, 1H), 2.57-2.65 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 1.68-1.78 (m, 1H)                                       | B                     | SFC: Chiralcel OD-H, 15% de metanol.             |

| Ej. # | Frec., Solvente            | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Estado de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|
| 120   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.95 (d, J=1.95 Hz, 1H), 8.29 (dd, J=2.10, 8.25 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.25 Hz, 1H), 6.96 (t, J=8.02 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.02 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.08 Hz, 1H), 5.44-5.53 (m, 2H), 4.28-4.34 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.24-3.42 (m, 1H), 2.85-3.01 (m, 2H), 2.75 (dd, J=8.64, 12.46 Hz, 1H), 1.98-2.16 (m, 1H), 1.95 (br s, 1H), 1.69-1.86 (m, 1H) | --                   | --                                       |
| 121   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.94 (s, 1H), 8.30 (dd, J=1.95, 8.17 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.25 Hz, 1H), 6.91-7.03 (m, 3H), 5.48-5.57 (m, 2H), 4.86-4.78 (m, 1H), 3.64-3.78 (m, 1H), 3.48-3.63 (m, 1H), 3.06-3.17 (m, 1H), 2.99 (br t, J=11.44 Hz, 1H), 2.46-2.49 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 1H)                                                                 | ---                  | ---                                      |
| 122   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 9.03 (d, J=1.40 Hz, 1H), 8.71-8.78 (m, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.33 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.47 Hz, 1H), 5.64-5.77 (m, 2H), 4.75-71 (m, 1H), 3.30-3.31 (m, 2H), 3.07-3.17 (m, 1H), 2.86-3.02 (m, 1H), 2.28-2.45 (m, 1H), 1.93-2.12 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 1H)                                            | B                    | SFC: Chiralpak AD-H, 25% de metanol      |
| 123   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 9.03 (d, J=1.32 Hz, 1H), 8.75 (d, J=1.32 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 5.68 (d, J=1.79 Hz, 2H), 4.77-4.72 (m, 1H), 3.22-3.32 (m, 1H), 3.09-3.20 (m, 1H), 2.89-3.04 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 1H), 1.76 (br s, 1H)                                                                  | B                    | SFC: Chiralpak AD-H, 25% de metanol      |
| 124   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.92 (s, 1H), 8.33 (dd, J=2.14, 8.21 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.47 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.35-4.35 (m, 1H), 3.38-3.51 (m, 1H), 2.98-3.08 (m, 1H), 2.82-2.90 (m, 1H), 2.78 (dd, J=8.64, 12.53 Hz, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 1.77 (br s, 1H), 1.63-1.74 (m, 1H)                                                           | B                    | SFC: Chiralpak AD-H, 25% de metanol      |
| 125   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.94 (s, 1H), 8.33 (dd, J=2.14, 8.21 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.35 Hz, 1H), 5.54-5.63 (m, 2H), 4.39-4.27 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 2H), 2.98-3.09 (m, 1H), 2.82-2.91 (m, 1H), 2.78 (dd, J=8.60, 12.57 Hz, 1H), 1.98-2.09 (m, 1H), 1.63-1.80 (m, 1H)                                                                       | B                    | SFC: Chiralpak AD-H, 25% de metanol      |
| 126   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.93 (s, 1H), 8.34 (dd, J=2.14, 8.21 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.25 Hz, 1H), 5.63-5.71 (m, 2H), 4.37-4.28 (m, 1H), 3.36-3.51 (m, 2H), 3.04-3.11 (m, 1H), 2.79-2.88 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 1H), 1.62-1.78 (m, 1H)                                                                                                        | B                    | SFC: Chiralcel OJ-H, 10% de metanol      |
| 127   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.93 (d, J=1.40 Hz, 1H), 8.34 (dd, J=2.10, 8.17 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.17 Hz, 1H), 5.60-5.67 (m, 2H), 4.37-4.42 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.14-3.29 (m, 1H), 3.00-3.09 (m, 1H), 2.77-2.89 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 1H), 1.64-1.81 (m, 1H)                     | B                    | SFC: Chiralcel OJ-H, 10% de metanol.     |

| Ej. # | Frec., Solvente            | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC         |
|-------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------|
| 128   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.90-8.99 (m, 1H), 8.26-8.35 (m, 1H), 7.52-7.44 (d, J=7.66 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.00-7.19 (m, 1H), 6.99-7.19 (m, 1H), 5.76-5.42 (m, 2H), 2.98-3.15 (m, 2H), 2.72-2.91 (m, 2H), 2.69-2.65 (s, 1H), 2.22-2.39 (m, 1H), 1.71 (br d, J=6.36 Hz, 1H), 1.69 (br d, J=5.19 Hz, 1H), 1.42-1.62 (m, 6H), 1.38 (s, 1H).         | --                    | --                                               |
| 129   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.97 (s, 1H), 8.30 (dd, J=2.14, 8.21 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.79 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.17 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.79 Hz, 1H), 7.00-7.14 (m, 2H), 5.47-5.60 (m, 2H), 3.12-3.27 (m, 1H), 3.06 (br d, J=11.99 Hz, 1H), 2.88-3.01 (m, 2H), 2.56-2.64 (m, 1H), 2.51-2.56 (m, 1H), 1.64-1.73 (m, 2H), 1.46-1.59 (m, 1H), 1.21-1.41 (m, 7H)                       | B                     | SFC: Phenomenex Lux Cellulose-2, 30% de metanol  |
| 130   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.97 (d, J=1.71 Hz, 1H), 8.30 (dd, J=2.14, 8.21 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.55 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.17 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.86 Hz, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H), 5.47-5.58 (m, 2H), 3.12-3.26 (m, 1H), 3.06 (br d, J=12.07 Hz, 1H), 2.87-3.01 (m, 2H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.52-2.55 (m, 1H), 1.63-1.73 (m, 2H), 1.46-1.58 (m, 1H), 1.21-1.41 (m, 7H)            | B                     | SFC: Phenomenex Lux Cellulose-2, 30% de metanol  |
| 131   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.96 (s, 1H), 8.29 (dd, J=2.14, 8.21 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.71 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.25 Hz, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 6.93-7.04 (m, 1H), 5.41-5.51 (m, 2H), 4.10 (br s, 1H), 3.75 (dd, J=2.88, 10.98 Hz, 1H), 3.69 (q, J=3.58 Hz, 1H), 3.37-3.49 (m, 1H), 3.01-3.21 (m, 2H), 2.80-2.94 (m, 2H), 2.43-2.49 (m, 1H), 1.81 (br s, 1H), 1.67-1.79 (m, 1H)    | B                     | SFC: Phenomenex Lux Cellulose-2, 30% de metanol. |
| 132   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.96 (s, 1H), 8.29 (dd, J=2.14, 8.21 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.97 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.25 Hz, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 6.98-7.06 (m, 1H), 5.44-5.52 (m, 2H), 4.11 (br s, 1H), 3.80 (td, J=2.86, 11.25 Hz, 1H), 3.74 (br d, J=3.11 Hz, 1H), 3.44-3.54 (m, 1H), 3.14-3.21 (m, 2H), 2.94-3.12 (m, 2H), 2.51-2.62 (m, 1H), 1.83 (br s, 1H), 1.69-1.80 (m, 1H) | B                     | SFC: Phenomenex Lux Cellulose-2, 30% de metanol. |
| 133   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 9.04 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.52 (dd, J=7.47, 10.98 Hz, 1H), 7.50 (br dd, J=7.32, 10.35 Hz, 1H), 7.10-7.25 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.45-4.60 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 1H), 3.36-3.46 (m, 1H), 2.97 (br t, J=11.21 Hz, 1H), 2.75 (br dd, J=10.12, 12.30 Hz, 1H), 2.33-2.46 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.78-1.86 (m, 1H)                    | --                    | --                                               |
| 134   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 9.03 (d, J=1.37 Hz, 1H), 8.74-8.75 (dd, J=1.37, 5.87 Hz, 1H), 8.25 (br d, J=3.97 Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.5-7.68 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.32 Hz, 1H), 7.36-7.44 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.36-4.45 (m, 1H), 3.38-3.54 (m, 2H), 3.02-3.13 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 2H), 1.99-2.16 (m, 1H), 1.67-1.78 (m, 1H)                                 | --                    | --                                               |

| Ej. # | Frec., Solvente            | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC               |
|-------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------|
| 135   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.98 (d, <i>J</i> =1.56 Hz, 1H), 8.30 (dd, <i>J</i> =2.14, 8.21 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> =7.79 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> =8.25 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> =7.86 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> =7.76 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> =7.58 Hz, 1H), 5.54-5.60 (m, 1H), 5.44-5.52 (m, 1H), 3.15-3.27 (m, 1H), 3.04-3.13 (m, 2H), 2.75-2.89 (m, 3H), 2.56-2.64 (m, 1H), 1.65-1.76 (m, 1H), 1.54-1.63 (m, 2H), 1.42-1.52 (m, 4H), 1.27-1.41 (m, 1H)                               | B                     | SFC:<br>Phenomenex Lux Cellulose-2, 40% de metanol     |
| 136   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.98 (dd, <i>J</i> =0.74, 2.06 Hz, 1H), 8.30 (dd, <i>J</i> =2.14, 8.21 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> =7.55 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> =8.33 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> =7.86 Hz, 1H), 7.10 (dt, <i>J</i> =1.17, 7.59 Hz, 1H), 7.00-7.06 (m, 1H), 5.57 (d, <i>J</i> =17.91 Hz, 1H), 5.48 (d, <i>J</i> =17.91 Hz, 1H), 3.15-3.27 (m, 1H), 3.02-3.14 (m, 2H), 2.75-2.90 (m, 3H), 2.56-2.64 (m, 1H), 1.65-1.76 (m, 1H), 1.54-1.63 (m, 2H), 1.42-1.52 (m, 4H), 1.27-1.40 (m, 1H) | B                     | SFC:<br>Phenomenex Lux Cellulose-2, 40% de metanol.    |
| 137   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.96 (d, <i>J</i> =1.48 Hz, 1H), 8.29 (dd, <i>J</i> =2.14, 8.21 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> =8.17 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> =8.55 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> =2.41, 8.72 Hz, 1H), 5.46-5.55 (m, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.08-3.24 (m, 2H), 2.97 (br dd, <i>J</i> =9.03, 11.29 Hz, 1H), 2.52-2.57 (m, 1H), 2.19-2.28 (m, 1H), 1.93-2.09 (m, 1H), 1.83 (br s, 1H)                                                                                                | B                     | SFC:<br>Chiralcel OJ-H, 15% de metanol                 |
| 138   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.96 (d, <i>J</i> =1.63 Hz, 1H), 8.29 (dd, <i>J</i> =2.10, 8.17 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> =8.10 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> =8.52 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.66-3.69 (m, 1H), 3.05-3.17 (m, 2H), 2.90-2.96 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 1H), 1.75 (br s, 1H)                                                                                                                                                   | B                     | SFC:<br>Chiralcel OJ-H, 15% de metanol                 |
| 139   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.95 (d, <i>J</i> =1.95 Hz, 1H), 8.30-8.35 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> =10.87 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.17 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> =1.32, 8.33 Hz, 1H), 5.56-5.63 (m, 2H), 3.49 (br dd, <i>J</i> =3.23, 12.03 Hz, 2H), 2.87-2.94 (m, 1H), 2.57-2.69 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.81-1.87 (m, 1H), 1.64-1.71 (m, 1H), 1.48-1.56 (m, 1H), 1.15-1.28 (m, 1H)                                                                            | B                     | SFC:<br>Chiralcel OD-H, 15% de metanol con 0.2% de DEA |
| 140   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.95 (d, <i>J</i> =1.63 Hz, 1H), 8.33 (dd, <i>J</i> =2.10, 8.25 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.25 Hz, 1H), 7.29-7.40 (m, 2H), 5.51-5.60 (m, 2H), 3.48 (br dd, <i>J</i> =3.23, 12.03 Hz, 2H), 2.86-2.95 (m, 1H), 2.62 (dd, <i>J</i> =9.03, 12.07 Hz, 1H), 2.43-2.48 (m, 1H), 2.09-2.13 (m, 3H), 1.81-1.88 (m, 1H), 1.69 (td, <i>J</i> =3.79, 13.29 Hz, 1H), 1.51-1.59 (m, 1H), 1.16-1.28 (m, 1H)                                                             | B                     | SFC:<br>Chiralcel OD-H, 15% de metanol con 0.2% de DEA |



| Ej. # | Frec., Solvente            | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 141   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.97 (s, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> =2.02, 8.17 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> =7.79 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> =8.25 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> =7.79 Hz, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> =7.24 Hz, 1H), 7.02 (t, <i>J</i> =7.28 Hz, 1H), 5.47-5.57 (m, 2H), 3.08-3.25 (m, 2H), 2.96 (br t, <i>J</i> =8.95 Hz, 1H), 2.77-2.89 (m, 2H), 1.73 (tdd, <i>J</i> =4.41, 8.78, 13.23 Hz, 1H), 1.55 (td, <i>J</i> =3.37, 6.50 Hz, 2H), 1.29-1.48 (m, 2H), 0.93 (s, 1H) | --                    | --                                       |
| 142   | 500MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.95 (s, 1H), 8.36 (br d, <i>J</i> =8.19 Hz, 1H), 8.10 (br s, 3H), 7.56 (d, <i>J</i> =8.19 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> =8.81 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.81 (br d, <i>J</i> =8.91 Hz, 1H), 5.52-5.65 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.58-3.75 (m, 1H), 3.34 (br d, <i>J</i> =13.27 Hz, 2H), 3.21 (br dd, <i>J</i> =8.71, 12.13 Hz, 1H), 3.07 (br t, <i>J</i> =9.23 Hz, 1H), 1.96 (br s, 1H), 1.83 (br s, 1H), 1.58 (br s, 2H)                               | B                     | SFC: Chiralpak IC, 40% de isopropanol    |
| 143   | 500MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.95 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> =8.09 Hz, 1H), 8.02 (br s, 3H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> =8.50 Hz, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 5.51-5.66 (m, 2H), 3.48-3.67 (m, 1H), 3.34 (br s, 1H), 3.26 (br d, <i>J</i> =13.48 Hz, 1H), 3.15 (br dd, <i>J</i> =8.34, 12.39 Hz, 1H), 2.94-3.07 (m, 1H), 1.94 (br s, 1H), 1.81 (br s, 1H), 1.56 (br s, 2H)                                                                               | B                     | SFC: Chiralpak IC, 40% de isopropanol    |
| 144   | 500MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.91 (d, <i>J</i> =1.45 Hz, 1H), 8.41 (br s, 3H), 8.33 (dd, <i>J</i> =2.07, 8.19 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 5.40-5.64 (2, 2H), 4.72-4.84 (dt, <i>J</i> =5.03, 9.36 Hz, 1H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.43 (br d, <i>J</i> =12.54 Hz, 1H), 2.94-3.12 (m, 2H), 2.12-2.22 (m, 1H), 1.73-1.88 (m, 1H)                                                                                                  | --                    | --                                       |
| 145   | 500MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.94 (d, <i>J</i> =1.55 Hz, 1H), 8.75 (br s, 3H), 8.37 (dd, <i>J</i> =2.07, 8.19 Hz, 1H), 7.66 (br d, <i>J</i> =7.15 Hz, 1H), 7.21 (br d, <i>J</i> =8.71 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> =2.28 Hz, 1H), 6.84 (br d, <i>J</i> =8.40 Hz, 1H), 5.60-5.76 (m, 2H), 4.86-4.98 (m, 1H), 3.95 (br d, <i>J</i> =6.95 Hz, 1H), 3.59-3.79 (m, 1H), 3.28-3.52 (m, 1H), 3.00-3.27 (m, 2H), 2.19-2.31 (m, 1H), 1.79-1.91 (m, 1H)                                  | B                     | SFC: Chiralpak AD-H, 20% de metanol      |
| 146   | 500MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.94 (d, <i>J</i> =1.45 Hz, 1H), 8.74 (br s, 3H), 8.35 (dd, <i>J</i> =2.07, 8.19 Hz, 1H), 7.60 (br d, <i>J</i> =7.98 Hz, 1H), 7.40-7.47 (m, <i>J</i> =8.71 Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 6.81-6.90 (m, <i>J</i> =8.60 Hz, 1H), 5.59-5.76 (m, 2H), 4.81-5.01 (m, 1H), 3.86 (br d, <i>J</i> =11.30 Hz, 1H), 3.59-3.79 (m, 1H), 3.33-3.55 (m, 1H), 3.05-3.32 (m, 2H), 2.17-2.33 (m, 1H), 1.70-1.88 (m, 1H)                                             | B                     | SFC: Chiralpak AD-H, 20% de metanol      |
| 147   | 500MHz CDCl <sub>3</sub>   | 8.87 (s, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> =8.19 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> =8.19 Hz, 2H), 5.84 (q, <i>J</i> =6.57 Hz, 2H), 3.08 (s, 6H), 1.78 (d, <i>J</i> =6.63 Hz, 6H), 1.62 (br s, 3H), 1.44 (br s, 2H)                                                                                                                                                                                                                                                | B                     | SFC: Chiralcel OH-H, 20% de metanol      |

| Ej. # | Frec., Solvente             | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                         | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC                 |
|-------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------|
| 148   | 500MHz DMSO-d <sub>6</sub>  | 8.97 (s, 1H), 8.59 (br s, 3H), 8.33 (dd, J=1.95, 8.17 Hz, 1H), 7.48 (br d, J=7.91 Hz, 1H), 7.30-7.44 (m, 1H), 7.04-7.11 (m, 2H), 6.73 (d, J=9.04 Hz, 1H), 5.50-5.63 (m, 2H), 5.10-5.20 (br s, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.44-3.65 (m, 2H), 3.10-3.29 (m, 2H), 1.93-2.16 (m, 2H).                           | B                     | SFC: Chiralcel OD-H, 20% de metanol                      |
| 149   | 500MHz DMSO-d <sub>6</sub>  | 8.92 (s, 2H), 7.59 (d, J=8.89 Hz, 1H), 7.52 (d, J=9.41 Hz, 1H), 5.60 (d, J=2.02 Hz, 2H), 4.73-4.84 (m, 1H), 3.37-3.49 (m, 1H), 3.11-3.17 (m, 1H), 2.97-3.08 (m, 2H), 2.51-2.55 (m, 1H), 1.93-2.03 (m, 1H), 1.78-1.91 (m, 1H).                                                                            | --                    | --                                                       |
| 150   | 500MHz DMSO-d <sub>6</sub>  | 8.91 (s, 2H), 7.55-7.63 (m, 2H), 5.59-5.69 (m, 2H), 3.87-4.10 (m, 1H), 3.47 (br d, J=13.23 Hz, 1H), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.12-3.20 (m, 2H), 2.36 (br d, J=1.69 Hz, 1H), 2.26 (br s, 1H).                                                                                                                   | B                     | 0.1% de NH <sub>4</sub> OH en ACN y agua como fase móvil |
| 151   | 500MHz DMSO-d <sub>6</sub>  | 8.89 (s, 2H), 7.52-7.64 (m, 2H), 5.55-5.74 (m, 2H), 3.83-3.95 (m, 1H), 3.32-3.50 (m, 2H), 3.10-3.22 (m, 2H), 2.36-2.44 (m, 1H), 2.11-2.33 (m, 1H).                                                                                                                                                       | B                     | 0.1% de NH <sub>4</sub> OH en ACN y agua como fase móvil |
| 152   | 500MHz MeOD                 | 8.82-8.86 (m, 1H), 8.11-8.20 (m, 1H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.21 (d, J=1.82 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=1.82, 8.30 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.05 (dt, J=2.34, 12.07 Hz, 1H), 2.80-2.91 (m, 2H), 1.95-2.02 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 1H).                                          | I                     | YMC Amyose SA, Metanol THF (70:30) 40 %; pico 1          |
| 153   | 500MHz MeOD                 | 8.84 (br s, 1H), 8.07-8.20 (m, 1H), 7.37-7.50 (m, 2H), 7.06-7.27 (m, 2H), 5.52 (br s, 2H), 3.93 (br s, 1H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.01-3.16 (m, 2H), 1.85 (br d, J=3.37 Hz, 2H).                                                                                                                            | I                     | YMC Amyose SA, Metanol THF (70:30) 40 %; pico 1          |
| 154   | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 7.77-7.83 (m, J=7.98 Hz, 2H), 7.48 (d, J=7.67 Hz, 1H), 7.29-7.36 (m, J=7.98 Hz, 2H), 7.03-7.19 (m, 3H), 5.47 (s, 2H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.11-3.24 (m, 2H), 2.94-3.05 (m, 1H), 2.19-2.34 (m, 1H), 2.01-2.16 (m, 1H), 1.76 (br s, 2H).                                                 | --                    | --                                                       |
| 155   | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 8.54 (br d, J=3.01 Hz, 2H), 7.86 (d, J=8.29 Hz, 2H), 7.60 (d, J=7.52 Hz, 1H), 7.44-7.53 (m, J=8.19 Hz, 2H), 7.23-7.39 (m, 3H), 5.66 (br d, J=9.95 Hz, 2H), 4.04 (br d, J=9.95 Hz, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.31-3.53 (m, 2H), 3.01-3.29 (m, 2H), 1.96-2.08 (m, 1H), 1.47-1.64 (m, 1H). | --                    | --                                                       |

| Ej. # | Frec., Solvente             | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 156   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub>  | 7.79-7.84 (m, <i>J</i> =8.41 Hz, 2H), 7.26-7.32 (m, <i>J</i> =8.41 Hz, 2H), 7.18 (dd, <i>J</i> =2.18, 9.26 Hz, 1H), 6.91 (t, <i>J</i> =10.35 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.39-4.38 (m, 1H), 3.39-3.51 (m, 1H), 3.36-3.14-3.28 (m, 1H), 3.04-3.13 (m, 1H), 2.92-3.03 (m, 1H), 2.84 (dd, <i>J</i> =8.60, 12.65 Hz, 1H), 1.94-2.13 (m, 1H), 1.74-1.91 (m, 1H)                                    | B                     | SFC: Chiralcel OD-H, 15% de metanol.     |
| 157   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub>  | δ 7.79-7.84 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, <i>J</i> =8.49 Hz, 2H), 7.08 (dd, <i>J</i> =2.22, 8.84 Hz, 1H), 6.99 (dt, <i>J</i> =2.18, 10.59 Hz, 1H), 5.41-5.48 (m, 2H), 4.28-4.36 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 2.99-3.06 (m, 1H), 2.93 (ddd, <i>J</i> =4.16, 7.88, 14.31 Hz, 1H), 2.79 (dd, <i>J</i> =8.60, 12.50 Hz, 1H), 2.01-2.13 (m, 1H), 1.66-1.80 (m, 1H)                                    | B                     | SFC: Chiralcel OD-H, 15% de metanol      |
| 158   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub>  | 7.81-7.84 (m, <i>J</i> =8.25 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.43-7.58 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.03-3.17 (m, 1H), 2.73-2.94 (m, 1H), 1.93-2.11 (m, 1H), 1.82 (br s, 1H), 1.63-1.79 (m, 1H),                                                                                                                            | B                     | SFC: Chiralpak AD-H, 25% de metanol      |
| 159   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub>  | 7.94 (s, 1H), 7.78-7.84 (m, <i>J</i> =8.25 Hz, 2H), 7.47 (dd, <i>J</i> =1.01, 8.25 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> =8.33 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, <i>J</i> =8.17 Hz, 2H), 5.47-5.56 (m, 2H), 4.42-4.34 (dt, <i>J</i> =4.32, 8.19 Hz, 1H), 3.44-3.52 (m, 1H), 3.38-3.43 (m, 1H), 3.15-3.28 (m, 1H), 3.04-3.14 (m, 1H), 2.80-2.97 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 1H), 1.70-1.88 (m, 1H)                   | B                     | SFC: Chiralpak AD-H, 25% de metanol      |
| 160   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub>  | 7.76-7.85 (m, 3H), 7.46-7.65 (m, 2H), 7.29-7.38 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 3.85-4.05 (m, 1H), 3.33-3.46 (m, 1H), 3.21-3.35 (m, 1H), 3.03-3.20 (m, 1H), 2.54-2.79 (m, 1H), 2.18-2.32 (m, 1H), 1.98-2.14 (m, 1H),                                                                                                                                                                              | B                     | SFC: Chiralpak AD-H, 25% de metanol      |
| 161   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub>  | 7.96 (d, <i>J</i> =1.17 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> =8.43 Hz, 2H), 7.48 (dd, <i>J</i> =1.49, 8.24 Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 3H), 5.48-5.57 (m, 2H), 3.34-3.47 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.10-3.19 (m, 1H), 2.96-3.09 (m, 1H), 2.17-2.32 (m, 1H), 1.99-2.15 (m, 1H), 1.79 (br d, <i>J</i> =19.33 Hz, 1H)                                                                                    | B                     | SFC: Chiralpak AD-H, 25% de metanol      |
| 162   | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 7.80 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> =7.46 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> =7.88 Hz, 1H), 6.98-7.11 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.38 (br dd, <i>J</i> =3.42, 11.82 Hz, 1H), 3.20-3.28 (m, 1H), 2.78-2.91 (m, 2H), 2.63 (dd, <i>J</i> =9.12, 11.82 Hz, 1H), 2.08-2.28 (m, 1H), 1.78-1.87 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.49-1.63 (m, 1H) | --                    | --                                       |

| Ej. # | Frec., Solvente                | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 163   | 500MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 7.81 (d, J=8.30 Hz, 2H), 7.45 (d, J=7.53 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.30 Hz, 2H), 7.07-7.18 (m, 2H), 6.98-7.07 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.05-3.17 (m, 2H), 2.79-2.93 (m, 1H), 1.83 (br s, 1H), 1.60-1.74 (m, 1H), 1.41-1.54 (m, 1H), 0.94 (d, J=6.75 Hz, 3H)                                                                                                                                                                                                                                               | --                    | --                                       |
| 164   | 600MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 7.81 (d, J=8.10 Hz, 2H), 7.29 (d, J=7.78 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.10 Hz, 2H), 7.14 (d, J=7.79 Hz, 1H), 7.03 (t, J=7.63 Hz, 1H), 6.93 (t, J=7.63 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.51-3.59 (m, 2H), 3.42 (d, J=9.65 Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.14 (d, J=9.65 Hz, 1H), 2.43 (d, J=4.36 Hz, 1H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.49-1.56 (m, 1H), 0.96 (s, 3H)                                                                                                                                                                                   | --                    | --                                       |
| 165   | 600MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 7.82 (d, J=8.10 Hz, 2H), 7.21-7.37 (m, 8H), 7.17 (d, J=7.79 Hz, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 6.95 (t, J=7.47 Hz, 1H), 5.49-5.58 (m, 2H), 3.94 (dd, J=7.79, 9.65 Hz, 1H), 3.73 (dd, J=6.85, 9.34 Hz, 1H), 3.66 (t, J=9.19 Hz, 1H), 3.42 (q, J=7.16 Hz, 1H), 3.18 (d, J=4.67 Hz, 1H), 3.06 (q, J=7.79 Hz, 1H), 1.72 (br s, 2H)                                                                                                                                                                                              | --                    | --                                       |
| 166   | 600MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 7.82 (d, J=8.10 Hz, 2H), 7.25-7.32 (m, 3H), 7.11 (d, J=8.10 Hz, 1H), 7.03 (t, J=7.47 Hz, 1H), 6.92 (t, J=7.63 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.57-3.66 (m, 2H), 3.44-3.51 (m, 2H), 3.14 (dd, J=4.83, 9.50 Hz, 1H), 1.95 (qd, J=6.40, 12.26 Hz, 1H), 1.61 (qd, J=6.34, 12.42 Hz, 1H)                                                                                                                                                                                                                                          | --                    | --                                       |
| 167   | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 7.80 (d, J=8.29 Hz, 2H), 7.43 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.29 Hz, 2H), 7.15 (d, J=7.88 Hz, 1H), 6.98-7.11 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.38 (br dd, J=3.42, 11.82 Hz, 1H), 3.20-3.28 (m, 1H), 2.78-2.91 (m, 2H), 2.63 (dd, J=9.12, 11.82 Hz, 1H), 2.08-2.28 (m, 1H), 1.78-1.87 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.49-1.63 (m, 1H)                                                                                                                                                                             | --                    | --                                       |
| 168   | 500MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | Mezcla de diastereómeros: 7.80 (br d, J=7.79 Hz, 2H), 7.27 (br dd, J=7.91, 17.52 Hz, 3H), 7.13 (br d, J=8.04 Hz, 1H), 7.02 (br t, J=8.04 Hz, 1H), 6.93 (br d, J=7.53 Hz, 1H), 5.45-5.57 (m, 2H), 3.56-3.79 (m, 1H), 3.09-3.19 (m, 2H), 1.92-2.05 (m, 1H), 1.71-1.90 (m, 2H), 1.15-1.66 (m, 7H)                                                                                                                                                                                                                       | --                    | --                                       |
| 169   | 600MHz<br>DMSO-d <sub>6</sub>  | Mezcla de diastereómeros: 1.20 - 1.38 (m, 2 H), 1.56 - 1.71 (m, 2 H), 1.88 - 2.07 (m, 1 H), 2.07 - 2.24 (m, 1 H), 2.52 - 2.59 (m, 1 H), 2.62 - 2.72 (m, 1 H), 2.87 (q, J=5.45 Hz, 1 H), 3.06 (br d, J=10.12 Hz, 1 H), 3.12 - 3.21 (m, 4 H), 3.23 - 3.31 (m, 2 H), 3.31 - 3.42 (m, 3 H), 3.43 - 3.56 (m, 1 H), 3.61 (dd, J=10.35, 4.59 Hz, 1 H), 5.47 - 5.55 (m, 2 H), 6.92 - 7.01 (m, 1 H), 7.06 (t, J=7.47 Hz, 1 H), 7.11 - 7.19 (m, 1 H), 7.22 - 7.31 (m, 2 H), 7.37 (d, J=7.79 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=7.75 Hz, 2 H) | --                    | --                                       |

| Ej. # | Frec., Solvente | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                          | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC           |
|-------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------|
| 170   | 400MHz MeOD     | 8.45 (br s, 3H), 7.83 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 2H), 7.49-7.58 (m, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> =8.09 Hz, 2H), 7.07-7.25 (m, 3H), 5.49 (s, 2H), 4.71-4.91 (m, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.61-3.73 (m, 1H), 3.36-3.48 (m, 1H), 2.95-3.22 (m, 2H), 2.13-2.25 (m, 1H), 1.72-1.95 (m, 1H)                                | --                    | --                                                 |
| 171   | 400MHz MeOD     | 8.34 (br d, <i>J</i> =1.04 Hz, 3H), 7.82 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 2H), 7.46-7.56 (m, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 2H), 7.07-7.24 (m, 3H), 5.48 (s, 2H), 5.03-5.21 (m, 1H), 3.76-3.87 (m, 1H), 3.52-3.61 (m, 1H), 3.31-3.42 (m, 1H), 3.07-3.28 (m, 2H), 1.89-2.16 (m, 2H)                                | --                    | --                                                 |
| 172   | 400MHz MeOD     | 8.37 (br s, 3H), 7.83 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 2H), 7.48-7.56 (m, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 2H), 7.08-7.23 (m, 3H), 5.48 (s, 2H), 5.01-5.22 (m, 1H), 3.74-3.91 (m, 1H), 3.57 (br dd, <i>J</i> =4.04, 12.75 Hz, 1H), 3.40 (br d, <i>J</i> =11.20 Hz, 1H), 3.08-3.27 (m, 2H), 1.92-2.18 (m, 2H)        | --                    | --                                                 |
| 173   | 400MHz MeOD     | 7.75-7.84 (m, 2H), 7.39-7.49 (m, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> =8.50 Hz, 2H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.11 (dt, <i>J</i> =1.35, 7.52 Hz, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.26-4.48 (m, 1H), 3.33-3.44 (m, 2H), 2.90-3.09 (m, 2H), 2.80 (dd, <i>J</i> =8.71, 12.44 Hz, 1H), 2.00-2.16 (m, 1H), 1.70-1.87 (m, 2H) | --                    | --                                                 |
| 174   | 400MHz MeOD     | 7.75-7.83 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.33-7.47 (m, 5H), 5.68-5.89 (m, 2H), 4.00-4.23 (m, 4H), 3.42-3.65 (m, 2H), 2.48-2.64 (m, 1H), 2.24-2.47 (m, 1H)                                                                                                                                                    | B                     | Phenomenex Lux Cellulose-2, 25% de MeOH, Pico 1    |
| 175   | 400MHz MeOD     | 7.76-7.82 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.32-7.46 (m, 5H), 5.68-5.88 (m, 2H), 4.01-4.17 (m, 4H), 3.44-3.65 (m, 2H), 2.50-2.63 (m, 1H), 2.26-2.47 (m, 1H)                                                                                                                                                    | B                     | Phenomenex Lux Cellulose-2, 25% de MeOH, Pico 2    |
| 176   | 400MHz MeOD     | 7.75-7.82 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H), 5.65-5.86 (m, 2H), 4.08 (dt, <i>J</i> =7.05, 9.74 Hz, 1H), 3.91-4.01 (m, 2H), 3.78 (dd, <i>J</i> =1.14, 10.26 Hz, 1H), 3.22 (d, <i>J</i> =2.28 Hz, 2H), 2.08-2.28 (m, 2H)                                                     | B                     | Chiralpak AD-H, 30% de MeOH con 0.2% de DEA Pico 1 |
| 177   | 400MHz MeOD     | 7.74-7.83 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.31-7.38 (m, 2H), 5.66-5.86 (m, 2H), 4.08 (dt, <i>J</i> =6.95, 9.80 Hz, 1H), 3.89-4.01 (m, 2H), 3.79 (dd, <i>J</i> =1.14, 10.26 Hz, 1H), 3.23 (d, <i>J</i> =2.70 Hz, 2H), 2.11-2.33 (m, 2H)                                                     | B                     | Chiralpak AD-H, 30% de MeOH con 0.2% de DEA Pico 2 |

| Ej. # | Frec., Solvente             | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                              | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC            |
|-------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------|
| 178   | 400MHz MeOD                 | 7.66-7.74 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.71 Hz, 2H), 7.00-7.16 (m, 3H), 5.48-5.55 (m, 2H), 3.68 (dd, J=7.15, 9.64 Hz, 1H), 3.59 (dd, J=6.12, 7.98 Hz, 2H), 2.70 (d, J=7.26 Hz, 2H), 2.31-2.43 (m, 1H), 2.12 (dd, J=6.01, 12.23 Hz, 1H), 1.70 (dd, J=8.29, 12.44 Hz, 1H), 1.25-1.34 (m, 1H)          | --                    | --                                                  |
| 179   | 400MHz MeOD                 | 7.70 (d, J=8.50 Hz, 2H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.71 Hz, 2H), 6.99-7.17 (m, 3H), 5.46-5.59 (m, 2H), 3.68 (dd, J=7.26, 9.54 Hz, 1H), 3.54-3.64 (m, 2H), 2.69 (d, J=7.26 Hz, 2H), 2.31-2.43 (m, 1H), 2.12 (d, J=6.01 Hz, 1H), 1.61-1.78 (m, 1H)                                                          | --                    | --                                                  |
| 180   | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 8.39 (br s, 3H), 7.87 (d, J=8.29 Hz, 2H), 7.53-7.62 (m, 1H), 7.50 (d, J=8.29 Hz, 2H), 7.27-7.36 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 5.53-5.75 (m, 2H), 3.86-4.00 (m, 1H), 3.41-3.65 (m, 3H), 3.28-3.36 (m, 1H), 3.00-3.17 (m, 2H), 1.89-2.09 (m, 2H), 1.51 (br dd, J=3.01, 12.96 Hz, 1H), 1.00 (d, J=6.63 Hz, 3H)     | --                    | --                                                  |
| 181   | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 8.12-8.25 (m, 3H), 7.83 (d, J=8.29 Hz, 2H), 7.48-7.56 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.10-7.26 (m, 3H), 5.49 (br d, J=1.66 Hz, 2H), 3.74-3.87 (m, 1H), 3.39 (br d, J=12.65 Hz, 1H), 2.92-3.13 (m, 3H), 1.64-1.82 (m, 2H), 1.32-1.47 (m, 1H), 1.04 (d, J=6.22 Hz, 3H)                                             | --                    | --                                                  |
| 182   | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 8.12 (br d, J=1.24 Hz, 3H), 7.83 (d, J=8.50 Hz, 2H), 7.48-7.58 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.07-7.17 (m, 1H), 5.47 (d, J=1.66 Hz, 2H), 3.79 (br d, J=9.74 Hz, 1H), 3.38 (br d, J=12.85 Hz, 1H), 2.89-3.18 (m, 3H), 1.58-1.85 (m, 2H), 1.40 (br d, J=11.40 Hz, 1H), 1.04 (d, J=6.22 Hz, 3H) | --                    | --                                                  |
| 183   | 400MHz MeOD                 | 7.66-7.75 (m, 2H), 7.39-7.47 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.50 Hz, 2H), 7.03-7.20 (m, 3H), 5.44-5.51 (m, 2H), 3.76 (d, J=9.33 Hz, 1H), 3.52-3.69 (m, 3H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.80 (d, J=13.48 Hz, 1H), 1.49-1.58 (m, 1H), 0.84-0.95 (m, 1H), 0.69-0.79 (m, 1H), 0.53 (t, J=4.56 Hz, 1H)                                | F                     | Chiralpak AD-H, 20% de MeOH, con 0.2% de DEA Pico 1 |
| 184   | 400MHz MeOD                 | 7.65-7.75 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.29 Hz, 2H), 7.00-7.19 (m, 3H), 5.48 (s, 2H), 3.76 (d, J=9.33 Hz, 1H), 3.51-3.67 (m, 3H), 2.94 (br d, J=13.48 Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 1.53 (td, J=3.81, 7.93 Hz, 1H), 0.74 (dd, J=5.18, 7.88 Hz, 1H), 0.52 (t, J=4.35 Hz, 1H)                                | F                     | Chiralpak AD-H, 20% de MeOH, con 0.2% de DEA Pico 2 |

| Ej. # | Frec., Solvente             | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC         |
|-------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------|
| 185   | 400MHz MeOD                 | 7.70 (d, J=8.50 Hz, 2H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.29 Hz, 2H), 6.82 (dd, J=2.28, 8.71 Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.28 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.21 (td, J=4.17, 11.97 Hz, 1H), 2.88-2.99 (m, 2H), 2.79 (dd, J=8.91, 11.61 Hz, 1H), 1.90-2.01 (m, 1H), 1.76-1.87 (m, 1H), 1.60-1.73 (m, 1H), 1.28-1.40 (m, 1H) | F                     | Chiralpak IC, 45% de IPA con 0.2% de DEA, pico 1 |
| 186   | 400MHz MeOD                 | 7.69 (d, J=8.29 Hz, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.07 (d, J=2.49 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.71 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=2.49, 8.71 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.42-3.50 (m, 1H), 3.26 (br d, J=12.23 Hz, 1H), 2.89-3.02 (m, 2H), 2.81 (dd, J=8.91, 11.61 Hz, 1H), 1.93-2.01 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.59-1.75 (m, 1H), 1.28-1.41 (m, 1H)     | F                     | Chiralpak IC, 45% de IPA con 0.2% de DEA, pico 2 |
| 442   | 500MHz d <sub>4</sub> -MeOH | 9.05-9.18 (m, 2H), 7.39-7.56 (m, 1H), 6.86-7.12 (m, 2H), 5.51-5.68 (m, 2H), 4.40-4.67 (m, 1H), 3.60-3.71 (m, 1H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.28 (dd, J=4.25, 8.40 Hz, 1H), 3.07-3.16 (m, 1H), 3.02 (dd, J=9.43, 12.34 Hz, 1H), 2.17-2.28 (m, 1H), 1.83-1.98 (m, 1H)                                                                  | B                     | Chiralpak OD-H, 15% de IPA, Pico 1               |
| 443   | 500MHz d <sub>4</sub> -MeOH | 9.06-9.17 (m, 2H), 7.12-7.23 (m, 2H), 6.84-6.93 (m, 1H), 5.57-5.67 (m, 2H), 4.36-4.57 (m, 1H), 3.58-3.69 (m, 1H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.09-3.19 (m, 2H), 2.98 (dd, J=8.82, 12.46 Hz, 1H), 2.18-2.27 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 1H)                                                                                                  | B                     | Chiralpak OD-H, 15% de IPA, Pico 2               |
| 444   | 500MHz d <sub>4</sub> -MeOH | 8.47 (s, 2H), 7.39-7.51 (m, 1H), 7.00 (dd, J=2.34, 8.82 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J=2.47, 8.76, 9.80 Hz, 1H), 5.36-5.51 (m, 2H), 4.60-4.80 (m, 1H), 3.89-3.99 (m, 3H), 3.77-3.89 (m, 1H), 3.61-3.71 (m, 1H), 3.57 (br dd, J=4.28, 8.95 Hz, 1H), 3.07-3.20 (m, 2H), 2.20-2.36 (m, 1H), 1.91-2.06 (m, 1H)                              | B                     | Chiralpak OD-H, 15% de MeOH, Pico 1              |
| 445   | 500MHz d <sub>4</sub> -MeOH | 7.37-7.42 (m, 1H), 6.71-6.87 (m, 2H), 5.06-5.16 (m, 2H), 4.47-4.61 (m, 1H), 4.14-4.29 (m, 2H), 3.77-3.85 (m, 3H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 1H), 2.94-3.00 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 1.91-2.01 (m, 1H)                                                                                                                | B                     | Chiralpak IC, 20% de MeOH, Pico 1                |
| 446   | 500MHz d <sub>4</sub> -MeOH | 8.39-8.49 (m, 2H), 7.10-7.24 (m, 2H), 6.77-6.93 (m, 1H), 5.34-5.49 (m, 2H), 4.35-4.57 (m, 1H), 3.70 (ddd, J=1.82, 4.17, 12.42 Hz, 1H), 3.51-3.60 (m, 1H), 3.13-3.23 (m, 2H), 3.01 (dd, J=8.82, 12.46 Hz, 1H), 2.14-2.28 (m, 1H), 1.78-1.99 (m, 1H)                                                                             | B                     | Chiralpak OD-H, 15% de MeOH, Pico 2              |
| 447   | 500MHz d <sub>4</sub> -MeOH | 7.26-7.43 (m, 2H), 5.07-5.23 (m, 2H), 4.42-4.59 (m, 1H), 4.12-4.24 (m, 1H), 3.61-3.70 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 1H), 3.19-3.27 (m, 1H), 2.99-3.11 (m, 1H), 2.12-2.27 (m, 1H), 1.86-1.99 (m, 1H)                                                                                                                                   | ---                   | ---                                              |

| Ej. # | Frec., Solvente                    | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 448   | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 7.37-7.40 (m, 1H), 6.79-6.87 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.47-4.57 (m, 1H), 4.38-4.61 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.47-3.57 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.96 (br dd, J=8.95, 12.07 Hz, 1H), 2.15-2.28 (m, 2H), 1.87-2.08 (m, 3H)                                                               | B                     | Chiralpak OD-H, 15% de MeOH, Pico 1      |
| 449   | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 7.37-7.42 (m, 1H), 6.71-6.87 (m, 2H), 5.06-5.16 (m, 2H), 4.47-4.61 (m, 1H), 4.14-4.29 (m, 2H), 3.77-3.85 (m, 3H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 1H), 2.94-3.00 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 1.91-2.01 (m, 1H)                                                                                                  | B                     | Chiralpak IC, 15% de MeOH, Pico 2        |
| 450   | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 7.11 (d, J=8.82 Hz, 1H), 7.05 (d, J=2.34 Hz, 1H), 6.80-6.85 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.44-4.58 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.53-3.60 (m, 1H), 3.41-3.47 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.07-3.14 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.93-2.99 (m, 1H), 2.18-2.28 (m, 1H), 1.91-2.03 (m, 1H)                                                 | B                     | Chiralpak OD-H, 15% de MeOH, Pico 2      |
| 451   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 8.95 (d, J=1.48 Hz, 1H), 8.30 (dd, J=2.10, 8.25 Hz, 1H), 7.41 (td, J=4.55, 8.80 Hz, 2H), 7.09 (dd, J=2.41, 9.19 Hz, 1H), 6.92 (t, J=9.42 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.40 (br s, 1H), 3.24-3.36 (m, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.86-2.98 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H), 1.89-2.04 (m, 1H), 1.26-1.43 (m, 1H)                     | --                    | --                                       |
| 452   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 8.94 (d, J=1.40 Hz, 1H), 8.29 (dd, J=2.14, 8.21 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.17 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=2.26, 8.88 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=2.22, 12.18 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.25-4.38 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.22-3.29 (m, 1H), 2.84-2.98 (m, 2H), 2.62-2.76 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 1.79 (br s, 1H), 1.64-1.76 (m, 1H) | --                    | --                                       |
| 453   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 8.90 (s, 1H), 8.34 (dd, J=2.14, 8.21 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.10 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.35 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.06 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.30-4.44 (m, 1H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.13-3.28 (m, 1H), 2.77-2.90 (m, 2H), 1.99-2.08 (m, 1H), 1.57-1.70 (m, 1H)                                                          | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA, pico 1       |
| 454   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 8.91 (s, 2H), 7.40 (dd, J=4.90, 8.64 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=2.49, 9.26 Hz, 1H), 6.91 (ddd, J=2.57, 8.68, 10.08 Hz, 1H), 5.45-5.52 (m, 2H), 3.27-3.29 (m, 3H), 2.86-2.97 (m, 2H), 2.61-2.71 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 1H), 1.58 (br s, 2H), 1.31-1.48 (m, 1H)                                                          | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA, pico 1       |
| 455   | 500MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 7.47 (d, J=1.82 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=1.75, 8.37 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.24-4.31 (m, 2H), 3.95 (t, J=7.66 Hz, 2H), 3.33-3.38 (m, 1H), 2.97-3.06 (m, 2H), 2.80 (dd, J=8.30, 12.59 Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.29 (quín, J=7.62 Hz, 2H), 2.08-2.17 (m, 1H), 1.74-1.94 (m, 1H)                | --                    | --                                       |



| Ej. # | Frec., Solvente              | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 456   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 8.91 (s, 2H), 7.22 (dd, <i>J</i> =2.41, 9.81 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> =4.79, 8.68 Hz, 1H), 6.85 (ddd, <i>J</i> =2.49, 8.70, 9.91 Hz, 1H), 5.49 (d, <i>J</i> =2.10 Hz, 2H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.28-3.30 (m, 3H), 2.90-2.99 (m, 1H), 2.66-2.72 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 1H), 1.62 (br s, 1H), 1.33-1.42 (m, 1H)                                                                                                 | ---                   | ---                                      |
| 457   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.38-7.43 (m, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> =2.49, 9.26 Hz, 1H), 6.90-6.96 (m, 1H), 5.07-5.16 (m, 2H), 4.23-4.50 (m, 1H), 4.23 (q, <i>J</i> =9.45 Hz, 1H), 3.21-3.29 (m, 3H), 2.93-3.01 (m, 3H), 2.72-2.81 (m, 1H), 1.96-2.12 (m, 1H), 1.72-1.90 (m, 3H)                                                                                                                                                              | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA, pico 1       |
| 458   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 8.93 (dd, <i>J</i> =0.66, 2.06 Hz, 1H), 8.34 (dd, <i>J</i> =2.14, 8.21 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> =8.10 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> =8.56 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> =8.10 Hz, 1H), 5.66 (d, <i>J</i> =1.71 Hz, 2H), 4.32-4.43 (m, 1H), 3.50-3.64 (m, 2H), 3.15-3.28 (m, 1H), 2.85-2.94 (m, 2H), 2.04-2.12 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 1H)                                                                            | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA, pico 1       |
| 459   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.66 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> =8.25 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> =1.25, 8.33 Hz, 1H), 5.11-5.21 (m, 2H), 4.38-4.49 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 2H), 3.61 (td, <i>J</i> =4.74, 9.75 Hz, 4H), 3.44-3.53 (m, 2H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.17 (d, <i>J</i> =4.90 Hz, 1H), 3.09 (ddd, <i>J</i> =2.84, 9.48, 12.59 Hz, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.86 (dd, <i>J</i> =8.06, 12.65 Hz, 1H), 2.09-2.19 (m, 1H), 1.75-1.93 (m, 1H) | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA, pico 1       |
| 460   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.23 (d, <i>J</i> =9.81 Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 6.92 (t, <i>J</i> =8.84 Hz, 1H), 5.08-5.17 (m, 2H), 4.32-4.51 (m, 1H), 4.23 (q, <i>J</i> =9.55 Hz, 2H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.25-3.30 (m, 4H), 2.93-3.05 (m, 2H), 2.74-2.85 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 1.71-1.89 (m, 1H)                                                                                                                                    | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA, pico 2       |
| 461   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.39 (d, <i>J</i> =8.41 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> =2.02 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> =2.10, 8.41 Hz, 1H), 4.94-5.05 (m, 2H), 4.70-4.84 (m, 1H), 3.14-3.28 (m, 2H), 3.10-3.13 (m, 6H), 2.91-3.06 (m, 2H), 2.89 (s, 1H), 1.87-2.05 (m, 1H), 1.68 (br s, 1H)                                                                                                                                                       | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA, pico 1       |
| 462   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 8.42 (br s, 2H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> =2.37, 9.23 Hz, 1H), 6.99 (t, <i>J</i> =9.27 Hz, 1H), 5.10-5.21 (m, 2H), 5.04-5.10 (m, 1H), 4.36-4.55 (m, 1H), 4.23 (q, <i>J</i> =9.52 Hz, 2H), 3.78 (br s, 1H), 3.48 (br dd, <i>J</i> =4.01, 12.42 Hz, 1H), 3.26-3.34 (m, 1H), 3.02-3.17 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.51-2.65 (m, 1H), 1.95-2.12 (m, 2H)                                                    | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA, pico 1       |
| 463   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 8.95 (d, <i>J</i> =1.32 Hz, 1H), 8.30 (dd, <i>J</i> =2.10, 8.17 Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.07 (dd, <i>J</i> =2.49, 9.19 Hz, 1H), 6.92 (ddd, <i>J</i> =2.57, 8.66, 10.10 Hz, 1H), 5.47-5.57 (m, 2H), 3.24-3.31 (m, 3H), 3.13-3.23 (m, 2H), 2.99-3.10 (m, 2H), 2.89-2.98 (m, 2H), 1.75-1.89 (m, 1H), 1.53-1.67 (m, 1H)                                                                                         | ---                   | ---                                      |

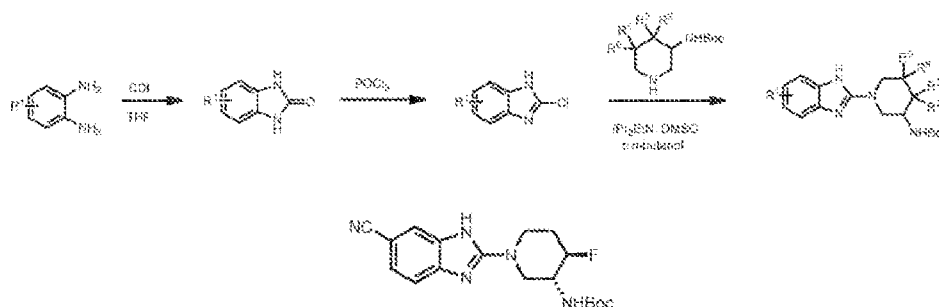
| Ej. # | Free., Solvente              | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC                              |
|-------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 464   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 8.44 (br s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> =8.33 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =8.21 Hz, 1H), 5.14-5.24 (m, 2H), 4.88 (dt, <i>J</i> =4.87, 9.32 Hz, 1H), 4.69-4.83 (m, 1H), 4.42-4.55 (m, 1H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.69 (br d, <i>J</i> =4.36 Hz, 3H), 3.57-3.65 (m, 4H), 3.37-3.56 (m, 3H), 2.99-3.17 (m, 2H), 2.24 (br t, <i>J</i> =9.46 Hz, 1H), 1.83-1.92 (m, 1H) | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA, pico 1                                    |
| 465   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 8.73 (br s, 2H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 5.17-5.22 (m, 1H), 4.36-4.53 (m, 1H), 4.13-4.32 (m, 2H), 3.95-4.13 (m, 2H), 3.64 (br d, <i>J</i> =12.53 Hz, 1H), 3.25-3.34 (m, 3H), 3.09-3.15 (m, 1H), 2.52-2.65 (m, 3H)                                                                                                                      | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA, pico 1                                    |
| 466   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 8.38 (br s, 2H), 7.23-7.30 (m, 1H), 6.99 (t, <i>J</i> =9.27 Hz, 1H), 5.05-5.21 (m, 2H), 4.49 (q, <i>J</i> =8.93 Hz, 1H), 4.23 (q, <i>J</i> =9.52 Hz, 2H), 3.79 (br s, 1H), 3.44-3.66 (m, 1H), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.06-3.18 (m, 1H), 2.52-2.55 (m, 3H), 1.93-2.11 (m, 1H)                                                                                  | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA, pico 1                                    |
| 467   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 8.91 (s, 2H), 7.40 (dd, <i>J</i> =4.87, 8.68 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> =2.53, 9.30 Hz, 1H), 6.91 (ddd, <i>J</i> =2.53, 8.62, 10.10 Hz, 1H), 5.46-5.57 (m, 2H), 3.25-3.31 (m, 3H), 3.12-3.22 (m, 1H), 2.90-3.08 (m, 4H), 1.84 (ddd, <i>J</i> =3.58, 7.67, 13.31 Hz, 1H), 1.49-1.64 (m, 1H), 1.40 (br s, 1H)                                                            | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA, pico 1                                    |
| 468   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.47 (d, <i>J</i> =8.56 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> =1.21, 8.60 Hz, 1H), 4.97-5.07 (m, 2H), 4.34-4.45 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.95-3.09 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.76-2.85 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 1H), 1.72-1.89 (m, 2H)                                                                                                                       | B                     | SFC: columna analítica Chiralpak AD-H, 15% de metanol con 0.2% de DEA |
| 469   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 9.07 (br s, 2H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> =2.57, 9.26 Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 1H), 5.06-5.19 (m, 2H), 4.92 - 5.03 (m, 1H), 4.23 (q, <i>J</i> =9.58 Hz, 2H), 3.56-3.86 (m, 2H), 3.46 (br s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.11 (br dd, <i>J</i> =9.89, 12.61 Hz, 1H), 2.92-3.04 (m, 1H), 2.68 (br s, 3H), 2.16-2.25 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 1H)                          | --                    | --                                                                    |
| 470   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.58 (d, <i>J</i> =1.82 Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 2H), 4.70-4.77 (m, 2H), 4.46-4.35 (m, 1H), 4.21-4.29 (m, 2H), 3.94 (t, <i>J</i> =7.72 Hz, 2H), 3.33-3.41 (m, 2H), 2.97-3.08 (m, 2H), 2.82 (dd, <i>J</i> =8.30, 12.59 Hz, 1H), 2.28 (quin, <i>J</i> =7.72 Hz, 2H), 2.14 (ddd, <i>J</i> =4.61, 8.66, 17.09 Hz, 1H), 1.73-1.88 (m, 1H)                                      | B                     | SFC: Chiralpak IC, 45% de metanol Pico 2                              |
| 471   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.44 (d, <i>J</i> =2.02 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> =8.49 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> =2.02, 8.41 Hz, 1H), 4.93-5.04 (m, 2H), 4.79-4.84 (m, 1H), 4.70-4.76 (m, 1H), 3.10-3.23 (m, 6H), 2.94-3.10 (m, 2H), 2.88 (s, 2H), 1.86-2.05 (m, 1H), 1.75 (br s, 1H)                                                                                                               | B                     | SFC: Chiralpak IC, 30% de metanol Pico 2                              |

| Ej. # | Frec., Solvente              | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC                                     |
|-------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 472   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.21 (d, J=9.28 Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 2H), 5.09-5.17 (m, 2H), 4.17-4.40 (m, 1H), 3.39-3.56 (m, 1H), 3.13-3.25 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.89 (br t, J=10.63 Hz, 1H), 2.52-2.55 (m, 2H), 2.35-2.46 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 2H), 1.73-1.86 (m, 1H), 1.19-1.29 (m, 1H).                                                     | ---                   | ---                                                                          |
| 473   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.74 (s, 1H), 7.37-7.46 (m, 2H), 5.08-5.18 (m, 2H), 4.36-4.50 (m, 1H), 3.56-3.72 (m, 6H), 3.42-3.54 (m, 2H), 3.35-3.41 (m, 2H), 2.98-3.11 (m, 2H), 2.85 (dd, J=8.17, 12.61 Hz, 1H), 2.03-2.19 (m, 1H), 1.75-1.91 (m, 1H)                                                                                              | B                     | SFC: IC, 15% de metanol Pico 2                                               |
| 474   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.39 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.56 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.79 Hz, 1H), 4.98-5.11 (m, 2H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.11-3.17 (m, 3H), 2.96-3.10 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.73-1.90 (m, 3H)                                                                                                     | B                     | SFC: columna analítica Chiralpak AD-H, 15% de metanol con 0.2% de DEA Pico 2 |
| 475   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.40 (s, 1H), 7.29 (d, J=8.64 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.63 Hz, 1H), 4.98-5.12 (m, 2H), 4.37-4.48 (m, 1H), 3.56-3.71 (m, 5H), 3.41-3.54 (m, 2H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.12-3.26 (m, 2H), 2.93-3.09 (m, 2H), 2.79-2.90 (m, 1H), 2.05-2.22 (m, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H)                                                          | B                     | Columna Chiracel OD-H Pico 2                                                 |
| 476   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 8.90 (s, 1H), 8.27 (dd, J=2.10, 8.25 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.33 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=2.18, 9.34 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=2.18, 11.91 Hz, 1H), 5.48-5.56 (m, 2H), 4.37-4.45 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.38-3.48 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.96-3.06 (m, 2H), 2.81 (dd, J=8.91, 12.57 Hz, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 1.68-1.80 (m, 1H) | B                     | SFC: Chiralpak AD-H, 25% de metanol Pico 1                                   |
| 477   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 8.91 (s, 2H), 7.22 (dd, J=2.49, 9.81 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=4.75, 8.72 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J=2.49, 8.70, 9.91 Hz, 1H), 5.46-5.58 (m, 2H), 3.26-3.31 (m, 3H), 2.98-3.24 (m, 4H), 2.93 (td, J=3.28, 6.75 Hz, 1H), 1.86 (ddd, J=3.54, 7.61, 13.38 Hz, 1H), 1.58-1.66 (m, 1H), 1.40 (br s, 1H)                              | B                     | SFC: Phenomenex Lux Cellulose-2, 15% de metanol Pico 2                       |
| 478   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 8.47 (br s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 5.09-5.23 (m, 2H), 4.80-4.88 (m, 1H), 3.72-3.84 (m, 1H), 3.69 (br d, J=4.52 Hz, 3H), 3.57-3.66 (m, 4H), 3.38-3.53 (m, 2H), 3.13 (br dd, J=10.32, 12.57 Hz, 1H), 3.05 (br t, J=11.60 Hz, 1H), 2.24 (br t, J=9.54 Hz, 1H), 1.85-1.93 (m, 1H), 1.15-1.27 (m, 1H)       | B                     | SFC: Chiralpak IC, 15% de metanol Pico 2                                     |

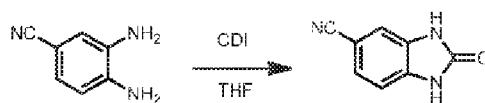
| Ej. # | Frec., Solvente                    | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC                                                         |
|-------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 479   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 7.26-7.29 (m, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> =6.83 Hz, 1H), 6.99 (t, <i>J</i> =9.32 Hz, 1H), 5.05-5.21 (m, 2H), 4.87-5.01 (m, 1H), 4.23 (q, <i>J</i> =9.55 Hz, 2H), 3.69-3.79 (m, 1H), 3.58 (dt, <i>J</i> =4.36, 8.99 Hz, 1H), 3.27-3.30 (m, 3H), 3.06-3.14 (m, 1H), 2.97-3.03 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.16-2.25 (m, 1H), 1.81-1.95 (m, 1H) | B                     | FC utilizando una (columna 2xChiralpak IC 2x25 cm, 5 μm), Pico 2                                 |
| 480   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 8.23-8.31 (br s, 1H), 6.90-7.33 (m, 3H), 5.13-5.26 (m, 2H), 4.11-4.29 (m, 1H), 3.82-3.91 (m, 1H), 3.63 (br d, <i>J</i> =9.19 Hz, 1H), 3.45-3.59 (m, 1H), 3.36 (td, <i>J</i> =8.29, 16.43 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.10-3.23 (m, 1H), 2.52-2.55 (m, 1H), 2.34-2.47 (m, 1H), 0.97-1.19 (m, 3H)                                         | --                    | --                                                                                               |
| 481   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 7.28-7.59 (m, 1H), 7.05-7.16 (m, 1H), 6.73-6.95 (m, 1H), 4.77-4.93 (m, 1H), 4.08-4.53 (m, 1H), 4.02-4.32 (m, 1H), 3.32-3.32 (m, 2H), 3.21-3.30 (m, 1H), 2.76-2.93 (m, 1H), 2.53-2.70 (m, 1H), 1.68-1.86 (m, 1H), 1.45-1.63 (m, 1H), 1.02-1.18 (m, 1H), -0.03-0.15 (m, 1H)                                                          | ---                   | --                                                                                               |
| 482   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 8.70 (br s, 2H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.02 (ddd, <i>J</i> =2.53, 8.86, 9.79 Hz, 1H), 5.15-5.24 (m, 1H), 4.12-4.30 (m, 2H), 4.03-4.12 (m, 1H), 3.68 (br d, <i>J</i> =11.91 Hz, 5H), 3.26-3.40 (m, 3H), 3.11-3.18 (m, 1H), 2.65 (br s, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.52-2.56 (m, 4H)                                                       | B                     | SFC con Chiracel OD-H, 10% de metanol Pico 2                                                     |
| 483   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 8.70 (br s, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.02 (ddd, <i>J</i> =2.53, 8.86, 9.79 Hz, 1H), 5.15-5.24 (m, 2H), 4.12-4.30 (m, 2H), 4.03-4.12 (m, 2H), 3.68 (br d, <i>J</i> =11.91 Hz, 2H), 3.26-3.40 (m, 4H), 3.11-3.18 (m, 1H), 2.65 (br s, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H)                                                                          | B                     | SFC: Chiracel IC, 25% de isopropanol, Pico 2                                                     |
| 484   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 8.14 (br s, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.11-7.19 (m, 1H), 5.03-5.15 (m, 2H), 4.23 (dq, <i>J</i> =3.35, 9.37 Hz, 1H), 3.58-3.69 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 2H), 2.96-3.03 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 1H), 1.79-2.00 (m, 1H), 1.55-1.61 (m, 1H)                                                                                   | B                     | SFC: Chiracel IC, 25% de isopropanol, Pico 1                                                     |
| 485   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 8.14 (br s, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H), 6.98 (t, <i>J</i> =9.21 Hz, 1H), 5.03-5.18 (m, 2H), 4.23 (q, <i>J</i> =9.47 Hz, 2H), 3.63-3.82 (m, 1H), 3.47 (br s, 1H), 3.29-3.42 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 2.97-3.11 (m, 2H), 2.87-2.96 (m, 1H), 2.52-2.55 (m, 4H), 2.14-2.31 (m, 1H), 1.38-1.50 (m, 1H)                                        | B                     | SFC utilizando una Chiralpak IC 2x25 cm, 5 micrones, una fase móvil de 25% de isopropanol Pico 2 |
| 486   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 8.23 (br s, 2H), 7.15-7.28 (m, 1H), 6.98-7.14 (m, 2H), 6.78-6.91 (m, 1H), 5.09-5.28 (m, 1H), 4.16-4.29 (m, 1H), 3.50-3.89 (m, 3H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.26-3.30 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.13-2.33 (m, 1H)                                                                                                                           | B                     | SFC: Columna analítica Chiralpak AD-H, 25% de isopropanol Pico 1                                 |

| Ej. # | Frec., Solvente                 | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Estado de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC                                  |
|-------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 487   | 600MHz<br>DMSO - d <sub>6</sub> | 8.23 (br s, 2H), 7.14-7.28 (m, 1H), 7.12 (br s, 1H), 6.99-7.10 (m, 1H), 5.16-5.29 (m, 1H), 4.16-4.29 (m, 1H), 3.64-3.83 (m, 2H), 3.41 (br s, 2H), 3.37-3.39 (m, 1H), 3.26-3.29 (m, 2H), 2.52-2.55 (m, 2H), 2.15-2.33 (m, 1H)                                                                                     | B                    | SFC:<br>Columna analítica Chiralpak AD-H, 25% de isopropano Pico 2        |
| 488   | 600MHz<br>DMSO - d <sub>6</sub> | 7.36-7.43 (m, 1H), 7.09 (dd, J=2.49, 9.34 Hz, 1H), 6.87-6.96 (m, 1H), 5.03-5.09 (m, 2H), 4.17-4.28 (m, 2H), 3.73-3.79 (m, 1H), 3.71 (br d, J=3.11 Hz, 1H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 1H), 2.89-3.08 (m, 6H), 2.51-2.57 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 1H)                                                         | B                    | SFC utilizando dos columnas Regis Wheel-O s, s 2x25 cm, 5 micrones Pico 2 |
| 489   | 600MHz<br>DMSO - d <sub>6</sub> | 7.16-7.21 (m, 1H), 7.05 (dd, J=2.49, 9.42 Hz, 1H), 6.78-6.84 (m, 1H), 5.07-5.19 (m, 2H), 4.20-4.46 (m, 2H), 3.52-3.65 (m, 2H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.07-3.14 (m, 1H), 1.87-2.00 (m, 1H), 1.62 (qd, J=6.18, 12.45 Hz, 1H)                                                                            | --                   | --                                                                        |
| 490   | 600MHz<br>DMSO - d <sub>6</sub> | 7.16-7.21 (m, 1H), 7.05 (dd, J=2.49, 9.42 Hz, 1H), 6.78-6.84 (m, 1H), 5.07-5.19 (m, 2H), 4.16-4.31 (m, 2H), 3.92 (br s, 1H), 3.77 (br s, 1H), 3.44-3.58 (m, 3H), 3.23-3.29 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.52-2.55 (m, 1H), 2.28 (qd, J=7.20, 13.97 Hz, 1H), 2.00 (br d, J=4.83 Hz, 1H)                                 | --                   | --                                                                        |
| 491   | 600MHz<br>DMSO - d <sub>6</sub> | 7.17-7.23 (m, 1H), 7.08 (dd, J=2.49, 9.42 Hz, 1H), 6.79-6.89 (m, 1H), 5.07-5.21 (m, 2H), 4.16-4.41 (m, 2H), 3.39-3.58 (m, 2H), 3.14-3.27 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 1H), 2.68 (br d, J=6.93 Hz, 2H), 2.52-2.57 (m, 1H), 2.27-2.34 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 1H), 1.65 (qd, J=8.03, 12.28 Hz, 1H)                        | --                   | --                                                                        |
| 492   | 600MHz<br>DMSO - d <sub>6</sub> | 1.79 (br dd, J=8.64, 3.11 Hz, 1H) 1.84 (br s, 1H) 2.88 - 2.97 (m, 2H) 2.97 - 3.13 (m, 4H) 3.17 (s, 1H), 3.24 - 3.28 (m, 3H) 3.38 - 3.53 (m, 2H) 3.68 - 3.80 (m, 2H) 4.17 - 4.28 (m, 2H) 4.48 (q, J=8.93 Hz, 1H) 5.00 (s, 1H) 5.07 (s, 1H) 6.87 - 6.94 (m, 1H) 7.15 (dd, J=8.68, 4.79 Hz, 1H) 7.18 - 7.25 (m, 1H) | --                   | --                                                                        |
| 493   | 600MHz<br>DMSO - d <sub>6</sub> | 1.65 - 1.82 (m, 2H) 1.84 (br s, 1H) 2.52 - 2.56 (m, 1H) 2.90 - 2.96 (m, 2H) 2.98 - 3.13 (m, 5H) 3.17 (s, 1H) 3.24 - 3.28 (m, 3H) 3.38 - 3.53 (m, 3H) 3.69 - 3.79 (m, 2H) 4.09 (br s, 1H) 4.16 - 4.29 (m, 2H) 4.48 (q, J=9.16 Hz, 1H) 5.00 (s, 1H) 5.07 (s, 2H) 6.88 - 6.94 (m, 1H) 7.13 - 7.25 (m, 2H)           | --                   | --                                                                        |

Esquema 9

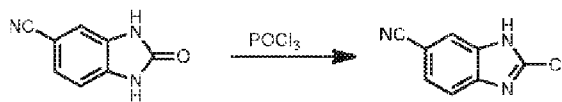


Intermedio 60: ((3R,4R)-1-(6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo



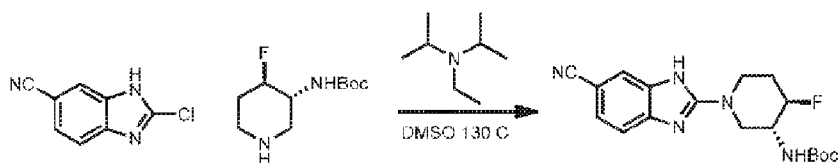
#### 5 Etapa 1. 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

A una solución de 1,2-diamino-4-cianobenceno (1.00 mL, 7.51 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (1.22 g, 7.51 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, se concentró y luego se trituró con agua. El precipitado marrón se recogió mediante filtración al vacío para proporcionar 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo como un polvo marrón. MS (ESI, ion pos.) m/z: 160.2 [M+1]



#### 15 Etapa 2. 2-cloro-1H-benzodimidazol-6-carbonitrilo

A una suspensión de 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzodimidazol-5-carbonitrilo (XVIII, 1.19 g, 7.48 mmol, 1 equiv) en acetonitrilo (5 mL) se agregó oxicloruro de fósforo(v) (1.398 mL, 14.95 mmol). La reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó con acetonitrilo y luego se agregó lentamente a un vaso de precipitados frío y agitado rápidamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo; que se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 2-cloro-1H-benzodimidazol-6-carbonitrilo como un polvo de color tostado. (ESI, ion pos.) m/z: 178.2 [M+1]



#### 20 Etapa 3. ((3R,4R)-1-(6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 60)

Se combinaron N,N-diisopropiletilamina (3.93 mL, 22.52 mmol), 2-cloro-1H-benzodimidazol-6-carbonitrilo (2 g, 11.26 mmol), ((3R,4R)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (2.95 g, 13.51 mmol) y 1-butanol (25 mL) en un matraz y se calentaron a 130 °C durante 48 horas. La mezcla se concentró y luego se cargó en un cartucho RediSep ISCO de 125 g, eluyendo con 0-4 % de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como una espuma marrón claro. (ESI, ion pos.) m/z: 360.2 [M+1]

Los siguientes intermedios se sintetizaron utilizando una secuencia análoga a la descrita para el intermedio 60 y el esquema general 9 anterior:

30 Tabla 4. Intermedios de SnAr preparados siguiendo el Esquema 9

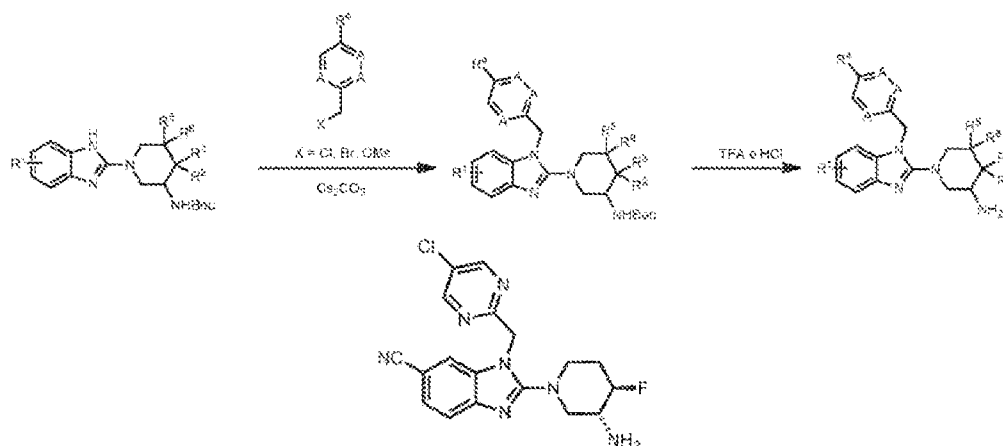
| Int # | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                             | MS MH+ |
|-------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 60    |            | ((3R,4R)-1-(6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-fluoropiperidin-3-yl)carbamato de tert-butilo                    | 360.2  |
| 61    |            | (1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)piperidin-3-yl)(metil)carbamato de (S)-tert-butilo                                  | 331.3  |
| 62    |            | ((3R,4R)-1-(4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-fluoropiperidin-3-yl)carbamato de tert-butilo               | 371.2  |
| 63    |            | 6-(4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazina-4(3H)-carboxilato de tert-butilo | 396.2  |
| 64    |            | ((3R,4R)-1-(6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-fluoropiperidin-3-yl)(metil)carbamato de tert-butilo             | 374.2  |
| 65    |            | ((3R,4R)-4-fluoro-1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)piperidin-3-yl)carbamato de tert-butilo                   | 353.2  |
| 66    |            | (1-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4,4-difluoropiperidin-3-yl)carbamato de (R)-tert-butilo                    | 387.2  |
| 67    |            | ((3R,4R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-fluoropiperidin-3-yl)carbamato de tert-butilo                            | 335.0  |
| 68    |            | ((3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-fluoropiperidin-3-yl)carbamato de tert-butilo               | 371.2  |
| 69    |            | ((3R,4R)-1-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-fluoropiperidin-3-yl)carbamato de tert-butilo                    | 369.2  |
| 70    |            | (1-(4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4,4-difluoropiperidin-3-yl)carbamato de (R)-tert-butilo               | 389.2  |

| Int # | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                          | MS MH <sup>+</sup> |
|-------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 71    |            | (1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (S)-tert-butilo                                      | 317.2              |
| 72    |            | (1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (R)-tert-butilo                                      | 317.2              |
| 73    |            | (1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)carbamato de (R)-tert-butilo                         | 353.2              |
| 74    |            | ((3R,4S)-1-(6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo                 | 360.2              |
| 75    |            | ((3R,4R)-1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo               | 351.2              |
| 76    |            | ((3R,4S)-1-(5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo            | 371.0              |
| 77    |            | ((3R,4S)-4-fluoro-1-(6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo      | 403.2              |
| 78    |            | (1-(5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)carbamato de (R)-tert-butilo            | 389.2              |
| 79    |            | ((3R,4S)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo                         | 335.2              |
| 80    |            | ((3R,4S)-1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo               | 351.2              |
| 81    |            | ((3R,4R)-4-fluoro-1-(6-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo | 404.2              |
| 82    |            | ((3R,4R)-4-fluoro-1-(6-fluoro-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo-      | 383.2              |

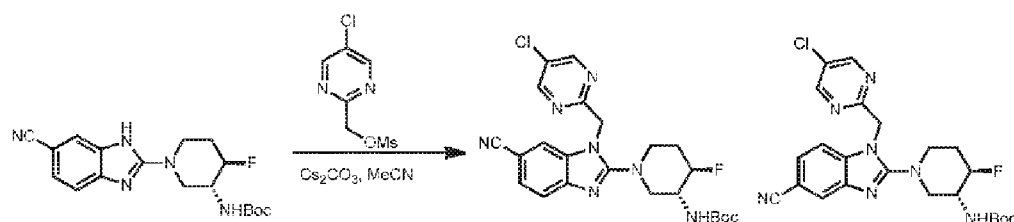


| Int # | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                     | MS MH+ |
|-------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 83    |            | ((3R,4R)-4-fluoro-1-(6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo | 403.2  |
| 84    |            | ((3R,4R)-4-fluoro-1-(6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo      | 354.2  |
| 85    |            | (4,4-difluoro-1-(6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-il)carbamato de (R)-tert-butilo           | 371.2  |

Esquema 10. Avance de intermedios de SnAr a productos finales



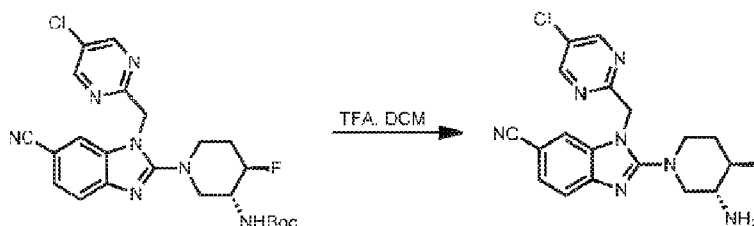
**Ejemplo 187:** 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo



**Etapas 1.** ((3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo

Se combinaron carbonato de cesio (0.707 mg, 2.170 mmol), ((3R,4R)-1-(6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (390 mg, 1.085 mmol), metanosulfonato de (5-cloropirimidin-2-il)metilo (290 mg, 1.302 mmol) y acetonitrilo (10 mL) en un vial y se agitaron durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM (3X). Los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El sólido marrón se disolvió en DCM, se cargó en un tapón de sílice de 20 g y se enjuagó con EtOAc (~4 volúmenes de columna). El EtOAc se concentró para proporcionar ((3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo y ((3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-5-ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo como una mezcla de isómeros. Los isómeros se separaron utilizando SFC quiral (Chiralcel AD, 25 % de IPA, *pico* 1). (ESI, ion pos.) *m/z*: 486.2 [M+1]

Desprotección de Boc utilizando TFA (Procedimiento B)



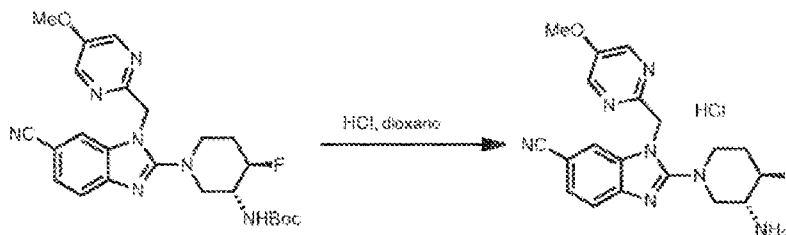
Etapa 2. 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (**Ejemplo 187**)

Se cargó ((3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (150 mg, 0.309 mmol) en un vial. Se agregó DCM (5 mL) y luego TFA (2 mL). Después de 1 hora, la mezcla se vertió en una columna SCX, se humedeció previamente con metanol, se enjuagó con metanol, luego se eluyó con amoníaco metanólico. El residuo se redisolvió en MeCN/H<sub>2</sub>O, se congeló y liofilizó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 8.80 (s, 2H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.49 (d, J=8.30 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.42-4.60 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.64 (br d, J=13.23 Hz, 1H), 3.15-3.27 (m, 2H), 3.06 (dd, J=9.21, 12.59 Hz, 1H), 2.13-2.27 (m, 1H), 1.80-1.99 (m, 1H). (ESI, ion pos.) m/z: 386.2 [M+1]

*Nota: En algunos casos, la base libre se redisolvió en DCM y se agregó HCl para eliminar la sal de HCl. Esto se indica en la tabla como una desprotección de TFA, pero como producto HCl.*

Desprotección de Boc alternativa con HCl (procedimiento A)

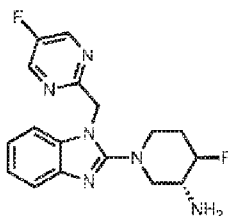
Etapa 2. Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1-((5-metoxipirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo (**Ejemplo 242**)



Se disolvió ((3R,4R)-1-(6-ciano-1-((5-metoxipirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-il)carbomato de tert-butilo (69 mg) en dioxano (2 mL) y se agregó HCl 4 N en dioxano (500 uL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 8.52 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.66-7.74 (m, 2H), 5.54-5.67 (m, 2H), 4.77-4.93 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 4.01 (br d, J=12.98 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 2H), 2.32-2.46 (m, 1H), 1.98-2.14 (m, 1H). (ESI, ion pos.) m/z: 382.2 [M+1].

*Nota: La sal de HCl a veces se basaba en forma libre utilizando un tratamiento acuoso o utilizando cromatografía de intercambio iónico. El aislamiento de sal o base libre se especifica en la tabla.*

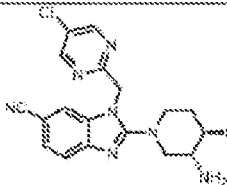
Los siguientes compuestos se elaboraron de manera análoga a la descrita en los Esquemas 9 y 10:

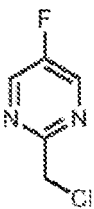
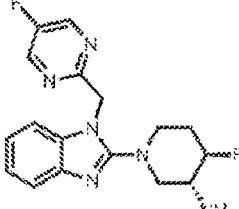
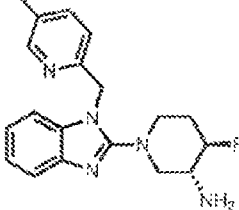
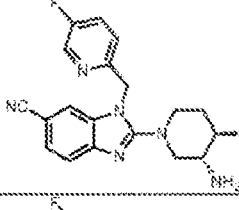
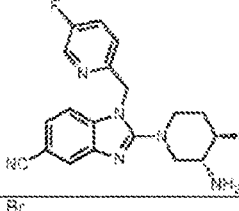
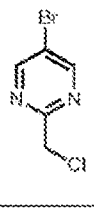
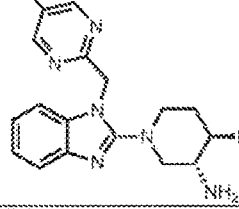
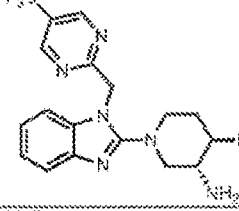
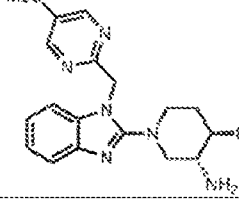


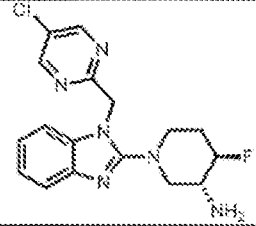
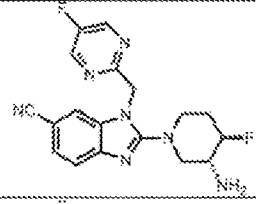
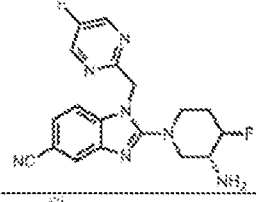
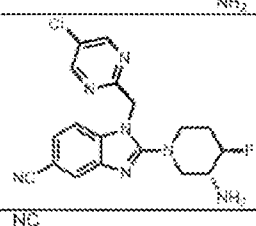
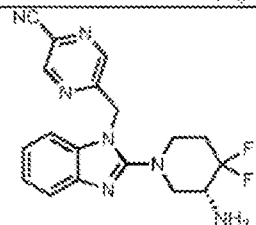
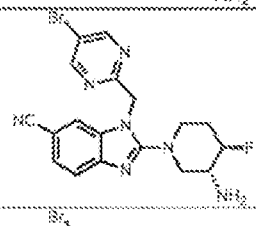
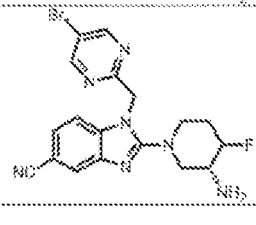
**Ejemplo 188:** (3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina se sintetizó en una escala de 0.3 mmol siguiendo una secuencia análoga a la descrita anteriormente. La desprotección de Boc se logró utilizando el procedimiento TFA. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 8.68-8.74 (s, 2H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.34-4.52 (m, 1H), 3.64 (dtd, J=1.95, 4.14, 12.36 Hz, 1H), 3.48-3.57 (m, 1H), 3.04-3.21 (m, 2H), 2.98 (dd, J=8.82, 12.20 Hz, 1H), 2.12-2.25 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H). (ESI, ion pos.) m/z: 345.2 [M+1].

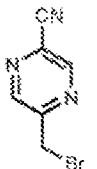
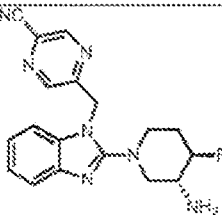
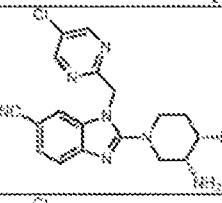
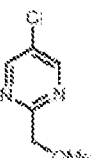
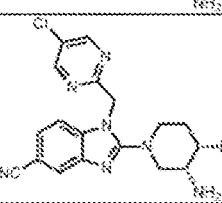
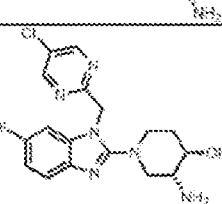
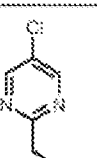
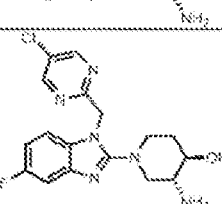
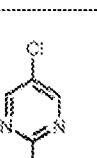
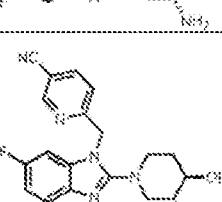
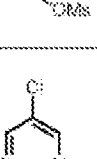
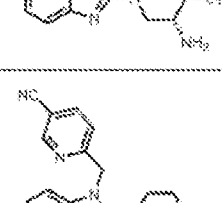
Los siguientes ejemplos se sintetizaron utilizando una secuencia análoga a la descrita para los ejemplos 239-240 y el esquema general 9-10 anteriores:

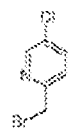
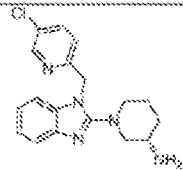
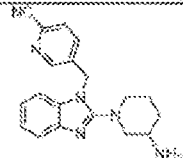
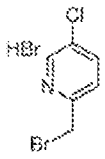
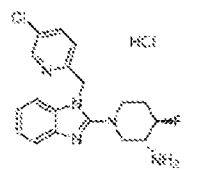
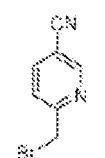
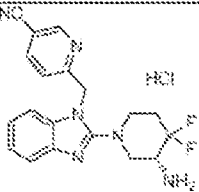
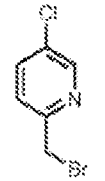
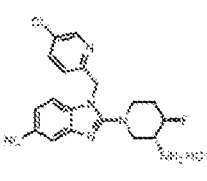
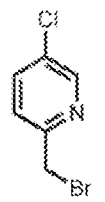
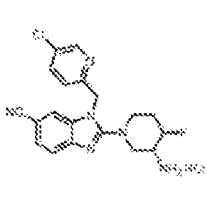
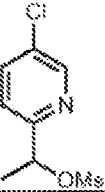
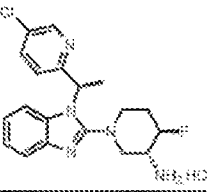
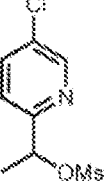
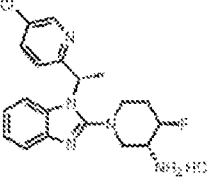
Tabla 5. Compuestos elaborados siguiendo los esquemas 9-10

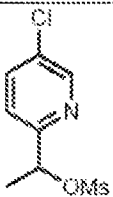
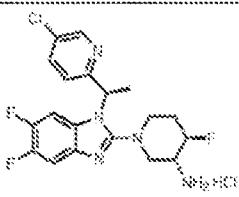
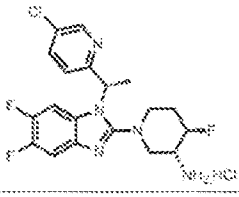
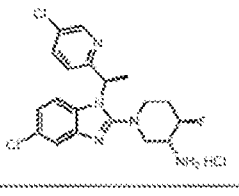
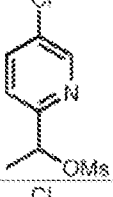
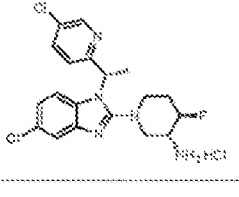
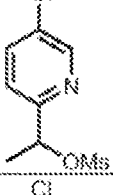
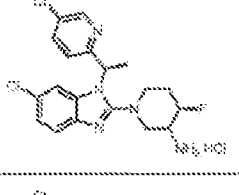
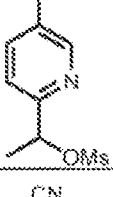
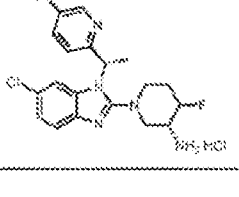
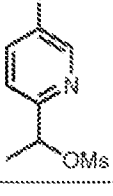
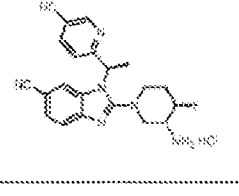
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                       | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                         | Nombre del Compuesto                                                                                              | MS MH+ |
|-------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 187   | 60                 |  | B                                     |  | (2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1-((5-chloropyrimidin-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | 386.0  |

| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                           | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 188   | 67                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-fluoropyrimidin-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)piperidin-3-amina              | 345.2  |
| 189   | 67                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-fluoropyridin-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)piperidin-3-amina                | 344.2  |
| 190   | 60                 |   | B                                     |   | 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1-((5-fluoropyridin-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | 369.0  |
| 191   | 60                 |  | B                                     |  | 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1-((5-fluoropyridin-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo | 369.2  |
| 192   | 67                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(1-((5-bromopyrimidin-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-fluoropiperidin-3-amina               | 405.0  |
| 193   | 67                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)piperidin-3-amina   | 395.2  |
| 194   | 67                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-metoxypyrimidin-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)piperidin-3-amina              | 357.2  |

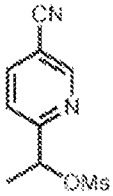
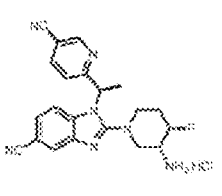
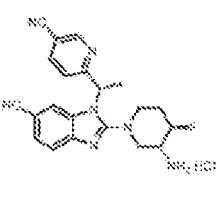
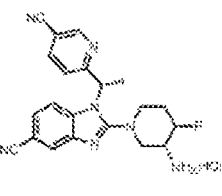
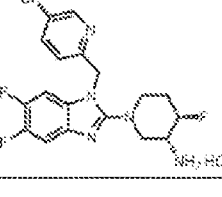
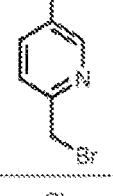
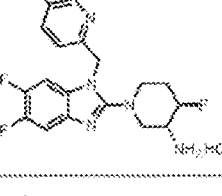
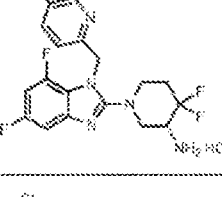
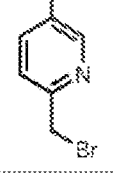
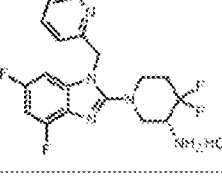
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                            | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 195   | 67                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina                 | 361.8  |
| 196   | 60                 |    | B                                     |    | 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo | 370.0  |
| 197   | 60                 |    | B                                     |    | 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo | 370.0  |
| 198   | 60                 |   | B                                     |   | 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cianopirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo  | 386.0  |
| 199   | 73                 |  | B                                     |  | 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo  | 370.0  |
| 200   | 60                 |  | B                                     |  | 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-bromopirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo  | 432.0  |
| 201   | 60                 |  | B                                     |  | 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-bromopirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo  | 432.0  |

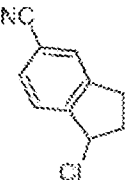
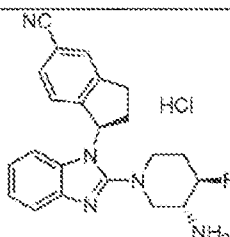
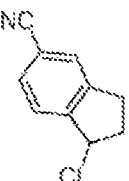
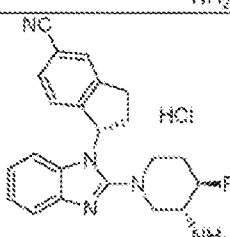
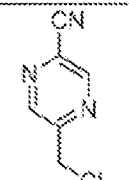
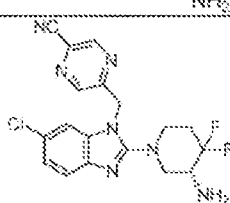
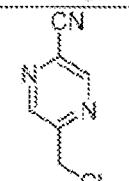
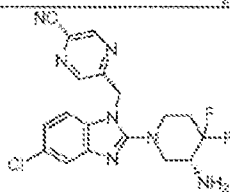
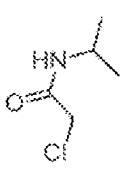
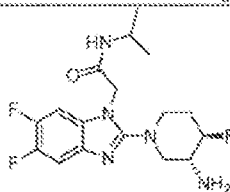
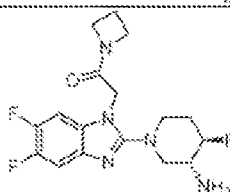
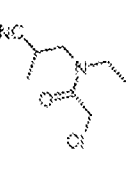
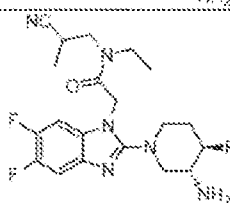
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                            | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 202   | 67                 |    | B                                     |    | 5-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)pirazina-2-carbonitrilo          | 352.2  |
| 203   | 74                 |    | B                                     |    | 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1-((5-cloropirimidin-2-il)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | 386.2  |
| 204   | 74                 |    | B                                     |    | 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1-((5-cloropirimidin-2-il)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo | 386.2  |
| 205   | 75                 |   | B                                     |   | (3R,4R)-3-amino-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)methyl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-4-ol           | 377.0  |
| 206   | 75                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-3-amino-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)methyl)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-4-ol           | 377.0  |
| 207   | 75                 |  | B                                     |  | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)methyl)nicotinonitrilo        | 367.2  |
| 208   | 75                 |  | B                                     |  | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)methyl)nicotinonitrilo        | 367.2  |

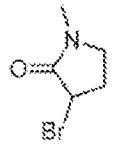
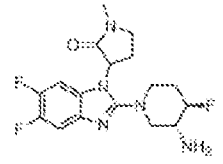
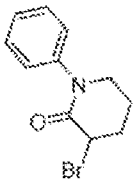
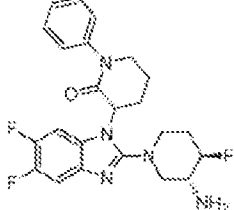
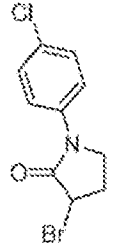
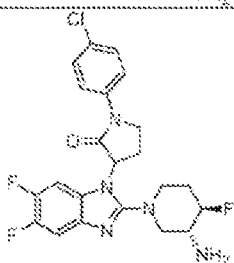
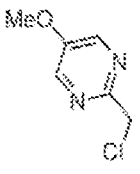
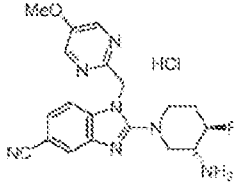
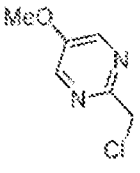
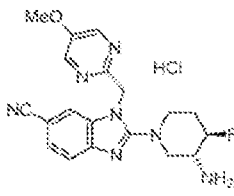
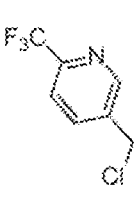
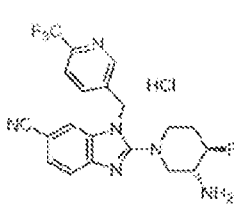
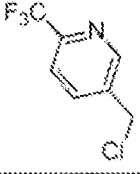
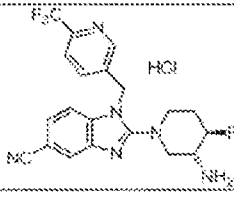
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                                                                        | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 209   | 71                 |    | B                                     |    | (S)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina                                            | 342.0  |
| 210   | 71                 |    | B                                     |    | (S)-5-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)picolinonitrilo                                            | 333.2  |
| 211   | 67                 |    | A                                     |    | Clorhidrato de (3R,4R)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina                | 360.0  |
| 212   | 73                 |   | A                                     |   | Clorhidrato de (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo                | 369.0  |
| 213   | 60                 |  | B <sup>a</sup>                        |  | Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | 385.0  |
| 214   | 60                 |  | B <sup>a</sup>                        |  | Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo | 385.0  |
| 215   | 67                 |  | B <sup>a</sup>                        |  | Clorhidrato de (3R,4R)-1-(1-((R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina           | 374.2  |
| 216   | 67                 |  | B <sup>a</sup>                        |  | Clorhidrato de (3R,4R)-1-(1-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina           | 374.2  |

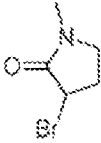
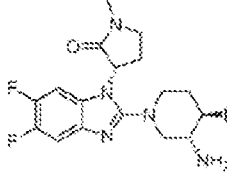
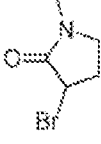
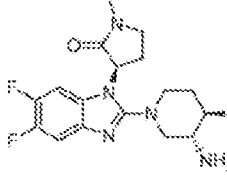
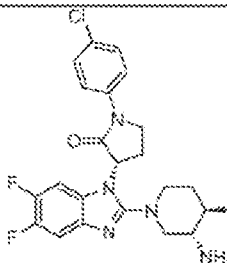
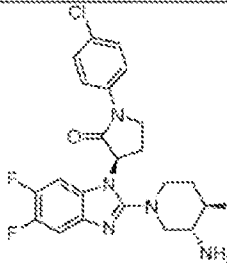
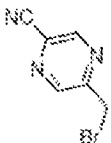
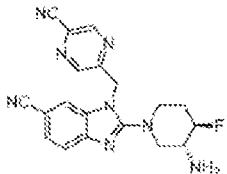
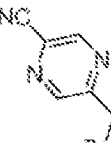
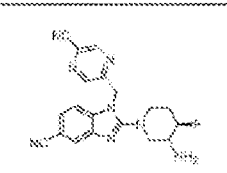
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                             | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 217   | 68                 |    | B <sup>a</sup>                        |    | Clorhidrato de (3R,4R)-1-((1-((R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina  | 410.2  |
| 218   | 68                 |    | B <sup>a</sup>                        |    | Clorhidrato de (3R,4R)-1-((1-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina  | 410.2  |
| 219   | 69                 |    | B <sup>a</sup>                        |    | Clorhidrato de (3R,4R)-1-(5-cloro-1-((R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina        | 408.0  |
| 220   | 69                 |   | B <sup>a</sup>                        |   | Clorhidrato de (3R,4R)-1-(5-cloro-1-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina        | 408.0  |
| 221   | 69                 |  | B <sup>a</sup>                        |  | Clorhidrato de (3R,4R)-1-(6-cloro-1-((R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina        | 408.0  |
| 222 a | 69                 |  | B <sup>a</sup>                        |  | Clorhidrato de (3R,4R)-1-(6-cloro-1-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina        | 408.0  |
| 223   | 60                 |  | B <sup>a</sup>                        |  | Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((R)-1-(5-cianopiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | 390.2  |

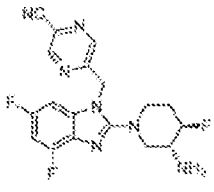
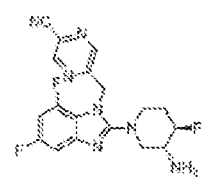
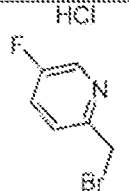
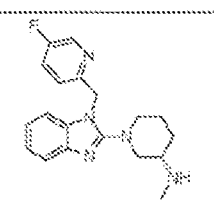
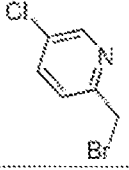
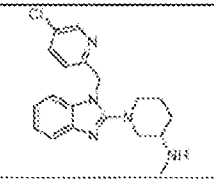
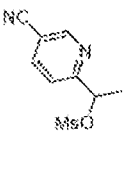
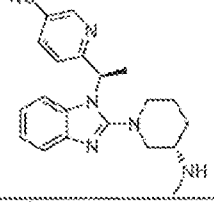
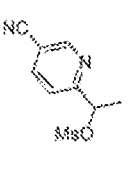
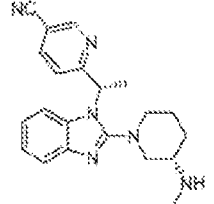
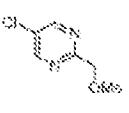
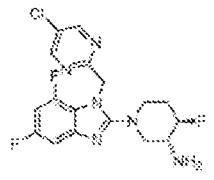


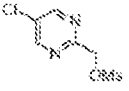
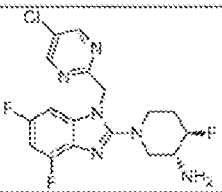
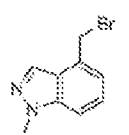
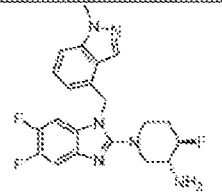
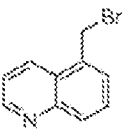
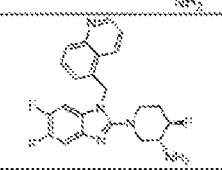
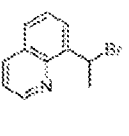
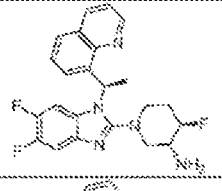
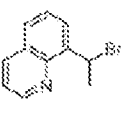
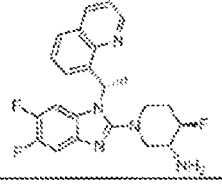
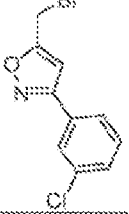
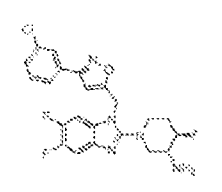
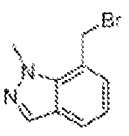
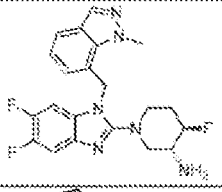
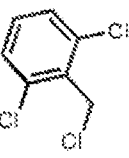
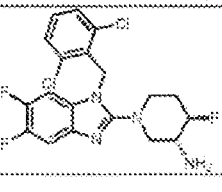
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                              | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 224   | 60                 |    | B <sup>a</sup>                        |    | (Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((R)-1-(5-cianopiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo | 390.2  |
| 225   | 60                 |    | B <sup>a</sup>                        |    | (Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((S)-1-(5-cianopiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | 390.2  |
| 226   | 60                 |   | B <sup>a</sup>                        |   | (Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((S)-1-(5-cianopiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo | 390.2  |
| 227   | 68                 |  | B <sup>a</sup>                        |  | Clorhidrato de (3R,4R)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina         | 396.2  |
| 228   | 68                 |  | B <sup>a</sup>                        |  | Clorhidrato de (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina        | 380.2  |
| 229   | 70                 |  | B <sup>a</sup>                        |  | Clorhidrato de (R)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-amina         | 414.2  |
| 230   | 70                 |  | B <sup>a</sup>                        |  | Clorhidrato de (R)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-amina         | 414.2  |

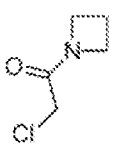
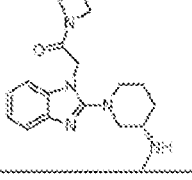
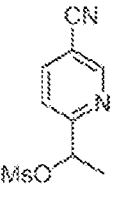
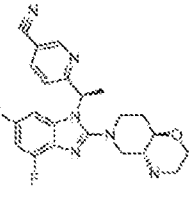
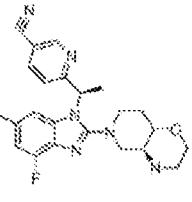
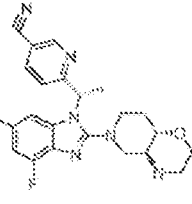
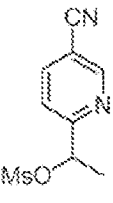
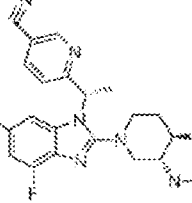
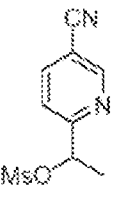
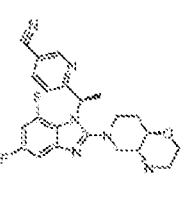
| Ej. # | Intermedio de SuAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                             | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 231   | 67                 |    | A                                     |    | (Clorhidrato de (R)-1-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo | 376.2  |
| 232   | 67                 |    | A                                     |    | (Clorhidrato de (S)-1-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo | 376.2  |
| 233   | 66                 |   | A                                     |   | ((R)-5-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)pirazina-2-carbonitrilo                   | 404.0  |
| 234   | 66                 |  | A                                     |  | ((R)-5-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)pirazina-2-carbonitrilo                   | 404.0  |
| 235   | 68                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-isopropilacetamida                        | 370.2  |
| 236   | 68                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(azetidin-1-il)etanona                    | 368.2  |
| 237   | 68                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-cianopropil)-N-etilacetamida           | 423.2  |

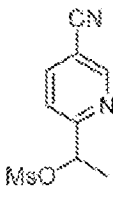
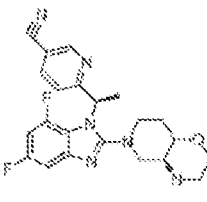
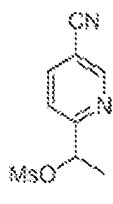
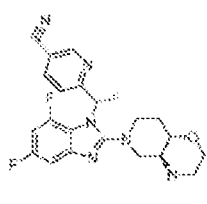
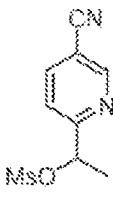
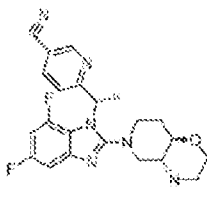
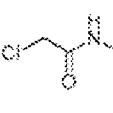
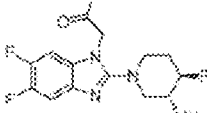
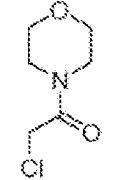
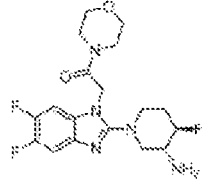
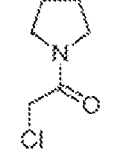
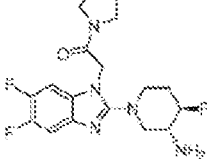
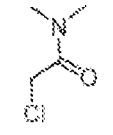
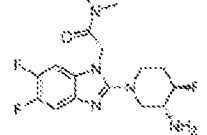
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                                   | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 238   | 68                 |    | B                                     |    | 3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-metilpirrolidin-2-ona                           | 368.2  |
| 239   | 68                 |    | B                                     |    | 3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-fenilpirrolidin-2-ona                           | 444.2  |
| 240   | 68                 |   | B                                     |   | 3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(4-clorofenil)pirrolidin-2-ona                  | 464.2  |
| 241   | 60                 |  | A                                     |  | Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-metoxipirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo         | 382.2  |
| 242   | 60                 |  | A                                     |  | Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-metoxipirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo         | 382.2  |
| 243   | 60                 |  | A                                     |  | Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | 419.2  |
| 244   | 60                 |  | A                                     |  | Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo | 419.2  |

| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                      | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|       |                    |                                                                                     |                                       |                                                                                      | (benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo                                                                                          |        |
| 245   | 68                 |    | B                                     |    | (S)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-metilpirrolidin-2-ona          | 368.2  |
| 246   | 68                 |    | B                                     |    | (R)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-metilpirrolidin-2-ona          | 368.2  |
| 247   | 68                 |   | B                                     |   | (S)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(4-clorofenil)pirrolidin-2-ona | 464.2  |
| 248   | 68                 |  | B                                     |  | (R)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(4-clorofenil)pirrolidin-2-ona | 464.2  |
| 249   | 60                 |  | B                                     |  | 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-1-((5-ciano-2-pirazinil)metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo                  | 377.2  |
| 250   | (6)                |  | B                                     |  | 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-1-((5-ciano-2-pirazinil)metil)-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo                  | 377.2  |

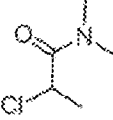
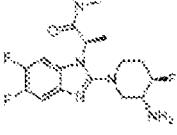
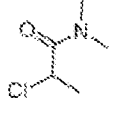
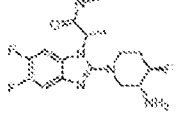
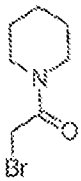
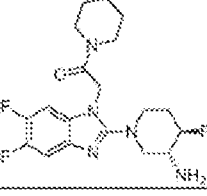
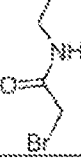
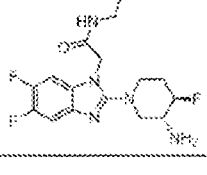
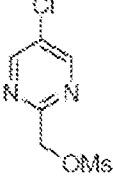
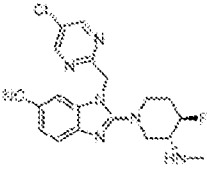
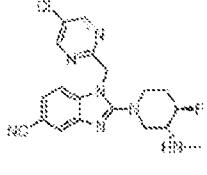
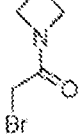
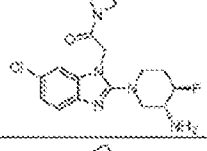
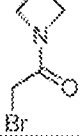
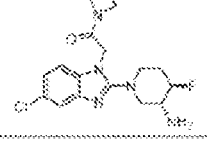
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                             | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 251   | 62                 |    | B                                     |    | (5-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinyl)-4,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-2-pyrazinacarbonitrilo | 388.2  |
| 252   | 62                 |    | B                                     |    | (5-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinyl)-5,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-2-pyrazinacarbonitrilo | 388.2  |
| 253   | 61                 |    | B                                     |    | (3S)-1-(1-((5-fluoro-2-pyridinyl)methyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-N-metil-3-piperidinamina                          | 340.2  |
| 254   | 61                 |   | B                                     |   | (3S)-1-(1-((5-cloro-2-piridinil)methyl)-1H-benzimidazol-2-il)-N-metil-3-piperidinamina                           | 356.2  |
| 255   | 61                 |  | B                                     |  | 6-((1R)-1-(2-((3S)-3-(metilamino)-1-piperidinil)-1H-benzimidazol-1-yl)etil)-3-piridinacarbonitrilo               | 361.2  |
| 256   | 61                 |  | B                                     |  | 6-((1S)-1-(2-((3S)-3-(metilamino)-1-piperidinil)-1H-benzimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo               | 361.2  |
| 257   | 62                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(1-((5-cloro-2-pirimidinil)methyl)-5,7-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina        | 397.2  |

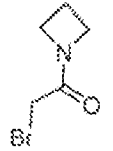
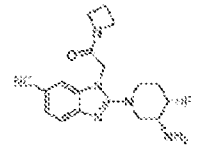
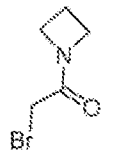
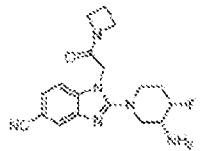
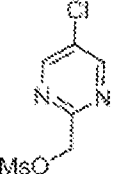
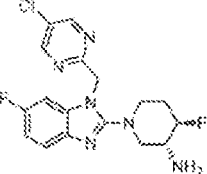
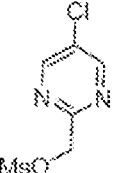
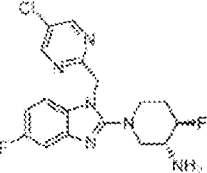
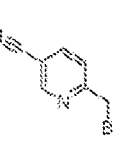
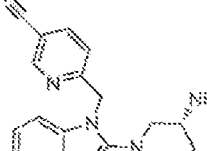
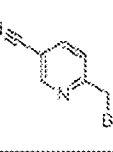
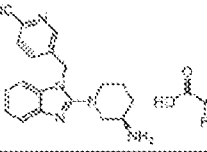
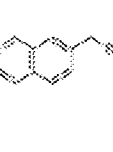
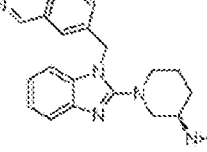
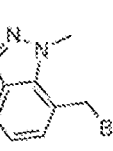
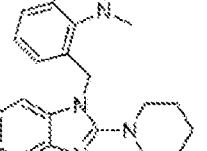
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 258   | 62                 |    | B                                     |    | ((3R,4R)-1-(1-((5-cloro-2-pirimidinil)metil)-4,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina           | 397.2  |
| 259   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina         | 415.2  |
| 260   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(5-quinolinil)metil)-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina                      | 412.2  |
| 261   | 68                 |   | B                                     |   | (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((1R)-1-(8-quinolinil)etil)-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina               | 426.2  |
| 262   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((1S)-1-(8-quinolinil)etil)-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina               | 426.2  |
| 263   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(1-((3-(3-clorofenil)-1,2-oxazol-5-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina | 462.2  |
| 264   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((1-metil-1H-indazol-7-il)metil)-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina          | 415.2  |
| 265   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(1-(2,6-diclorobencil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina                       | 429.0  |

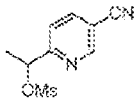
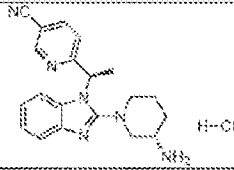
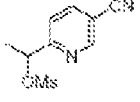
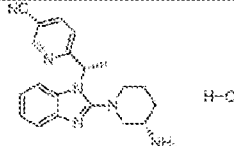
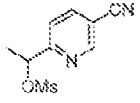
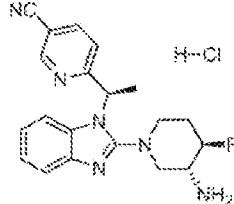
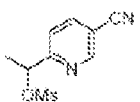
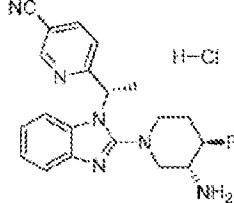
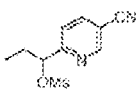
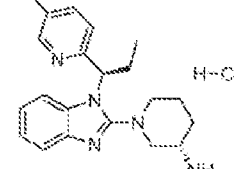
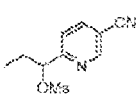
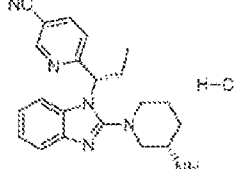
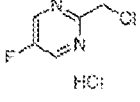
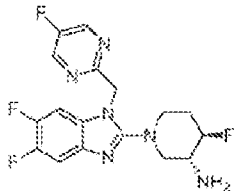
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                                   | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 266   | 61                 |    | B                                     |    | (1-(1-azetidinil)-2-(2-((3S)-3-(metilamino)-1-piperidinil)-1H-bencimidazol-1-il)etanona                                                | 328.2  |
| 267   | 63                 |    | B                                     |    | 6-((1R)-1-(4,6-difluoro-2-((4aR,8aR)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo | 425.2  |
| 268   | 63                 |   | B                                     |   | 6-((1R)-1-(4,6-difluoro-2-((4aS,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo | 425.2  |
| 269   | 63                 |  | B                                     |  | 6-((1S)-1-(4,6-difluoro-2-((4aS,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo | 425.2  |
| 270   | 63                 |  | B                                     |  | 6-((1S)-1-(4,6-difluoro-2-((4aR,8aR)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo | 425.2  |
| 271   | 63                 |  | B                                     |  | 6-((1R)-1-(5,7-difluoro-2-((4aR,8aR)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo | 425.2  |

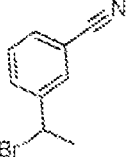
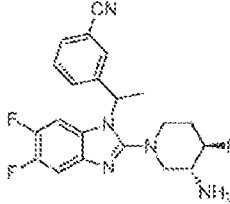
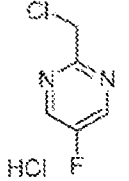
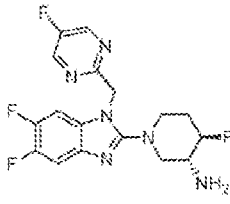
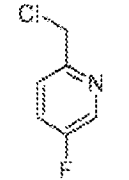
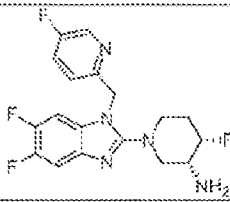
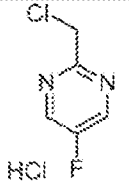
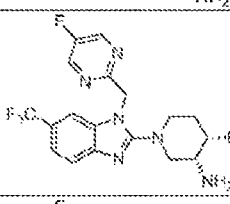
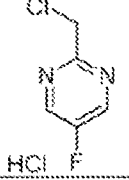
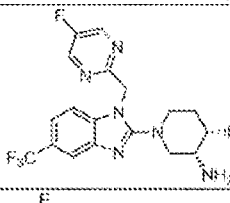
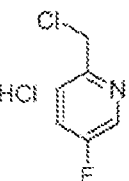
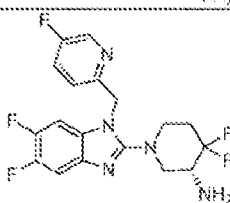
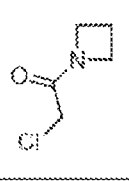
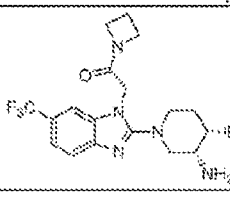
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                                                                                   | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 272   | 63                 |    | B                                     |    | 6-((1R)-1-(5,7-difluoro-2-((4aS,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo | 425.2  |
| 273   | 63                 |    | B                                     |    | 6-((1S)-1-(5,7-difluoro-2-((4aS,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo | 425.2  |
| 274   | 63                 |   | B                                     |   | 6-((1S)-1-(5,7-difluoro-2-((4aR,8aR)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo | 425.2  |
| 275   | 68                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-metilacetamida                                      | 342.2  |
| 276   | 68                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-1-(4-morfolinil)etanona                               | 398.2  |
| 277   | 68                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-1-(1-pirrolidinil)etanona                             | 382.2  |
| 278   | 68                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida                                  | 356.2  |

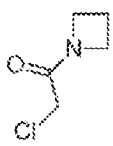
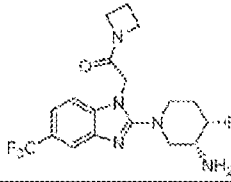
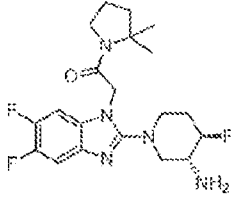
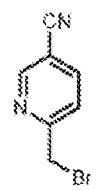
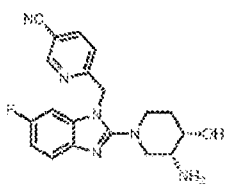
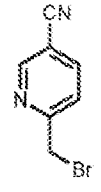
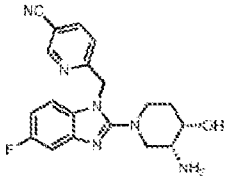
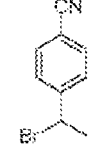
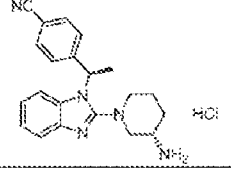
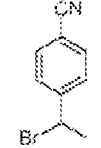
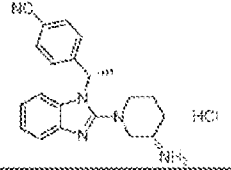
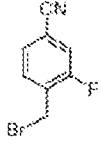
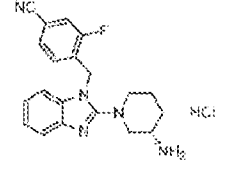
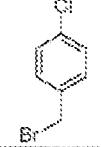
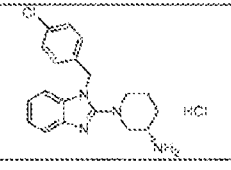


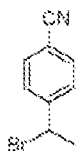
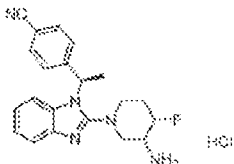
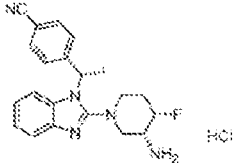
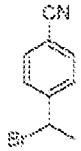
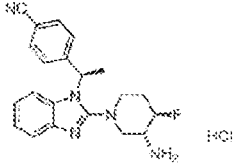
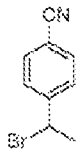
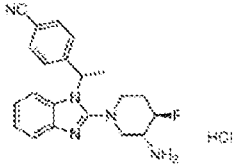
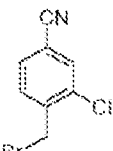
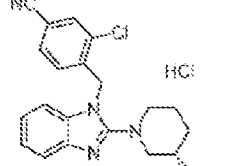
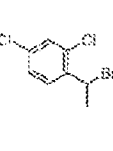
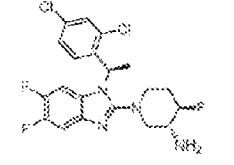
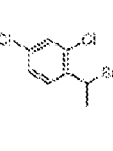
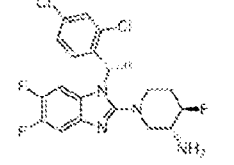
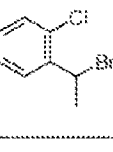
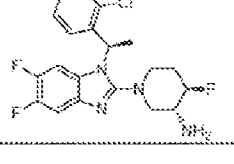
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                              | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 279   | 68                 |    | B                                     |     | (2R)-2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinyl)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N,N-dimetilpropanamida      | 370.2  |
| 280   | 68                 |    | B                                     |     | (2S)-2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinyl)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N,N-dimetilpropanamida      | 370.2  |
| 281   | 68                 |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinyl)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-1-(1-piperidinil)etanona         | 396.2  |
| 282   | 68                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinyl)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-etilacetamida                  | 356.2  |
| 283   | 64                 |  | B                                     |  | 1-((5-cloro-2-pirimidinil)metil)-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)-1-piperidinil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo | 400.0  |
| 284   | 64                 |  | B                                     |  | 1-((5-cloro-2-pirimidinil)metil)-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)-1-piperidinil)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo | 400.0  |
| 285   | 69                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-cloro-1H-benzimidazol-1-yl)-1-(1-azetidil)etanona                 | 366.2  |
| 286   | 69                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-cloro-1H-benzimidazol-1-yl)-1-(1-azetidil)etanona                 | 366.2  |

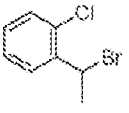
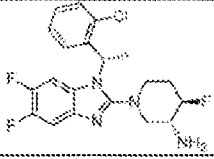
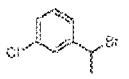
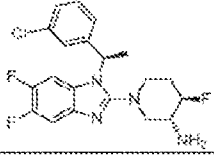
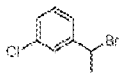
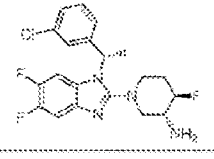
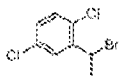
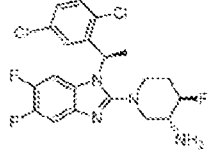
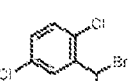
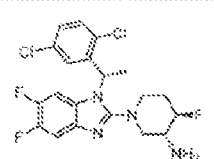
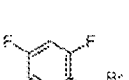
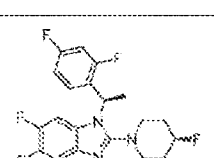
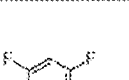
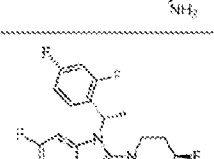
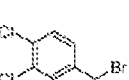
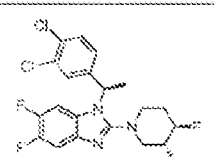
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                       | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 287   | 74                 |    | B                                     |    | 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinyl)-1-(2-(1-azetidiny)-2-oxoetil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo    | 357.2  |
| 288   | 74                 |    | B                                     |    | 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinyl)-1-(2-(1-azetidiny)-2-oxoetil)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo    | 357.2  |
| 289   | 65                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina   | 379.0  |
| 290   | 65                 |   | B                                     |   | (3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina   | 379.0  |
| 291   | 71                 |  | A                                     |  | (R)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo                           | 333.2  |
| 292   | 72                 |  | A                                     |  | 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-5-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)picolinonitrilo | 333.0  |
| 293   | 72                 |  | A                                     |  | (R)-1-(1-(isoquinolin-7-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina                                | 358.2  |
| 294   | 72                 |  | A                                     |  | (R)-1-(1-((1-metil-1H-indazol-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina                       | 361.2  |

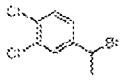
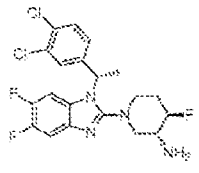
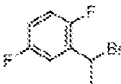
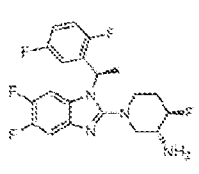
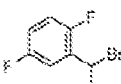
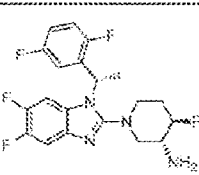
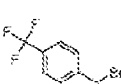
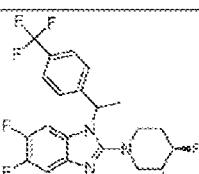
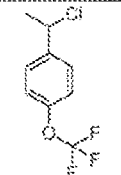
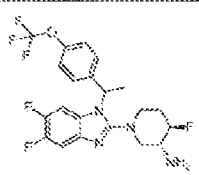
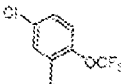
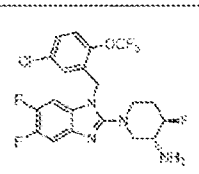
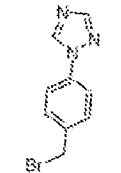
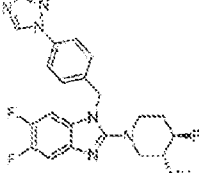
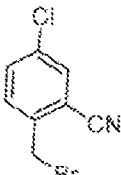
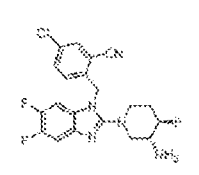
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                              | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 295   | 71                 |    | A                                     |    | Clorhidrato de 6-((R)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)etil)nicotinonitrilo              | 347.2  |
| 296   | 71                 |    | A                                     |    | Clorhidrato de 6-((S)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)etil)nicotinonitrilo              | 347.2  |
| 297   | 67                 |    | B                                     |    | Clorhidrato de 6-((R)-1-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)etil)nicotinonitrilo | 365.0  |
| 298   | 67                 |   | B                                     |   | Clorhidrato de 6-((S)-1-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)etil)nicotinonitrilo | 365.0  |
| 299   | 71                 |  | B                                     |  | Clorhidrato de 6-((R)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-yl)propil)nicotinonitrilo                                      | 361.2  |
| 300   | 71                 |  | B                                     |  | Clorhidrato de 6-((S)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-yl)propil)nicotinonitrilo                                      | 361.2  |
| 301   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(5-fluoropirimidin-2-yl)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-fluoropiperidin-3-amina      | 381.2  |

| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                   | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 302   | 68                 |    | B                                     |    | (3-(1-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)etil)benzonitrilo              | 400.2  |
| 303   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-((5,6-difluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-fluoropiperidin-3-amina        | 381.0  |
| 304   | 76                 |    | B                                     |    | (3R,4S)-1-((5,6-difluoro-1-((5-fluoropiridin-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-fluoropiperidin-3-amina          | 380.2  |
| 305   | 77                 |   | B                                     |   | (3R,4S)-4-fluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-yl)methyl)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)piperidin-3-amina      | 413.2  |
| 306   | 77                 |  | B                                     |  | (3R,4S)-4-fluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-yl)methyl)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)piperidin-3-amina      | 413.2  |
| 307   | 78                 |  | B                                     |  | (R)-1-((5,6-difluoro-1-((5-fluoropiridin-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4,4-difluoropiperidin-3-amina          | 398.0  |
| 308   | 77                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(azetidin-1-yl)etan-1-ona | 400.2  |

| Ej.<br># | Intermedio<br>de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de<br>Desprotección de<br>Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                            | MS<br>MH+ |
|----------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 309      | 77                    |    | B                                           |    | 2-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(azetidin-1-yl)etan-1-ona         | 400.2     |
| 310      | 68                    |    | B                                           |    | 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(2,2-dimetilpirroolidin-1-yl)etan-1-ona | 410.2     |
| 311      | 80                    |    | B                                           |    | 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)nicotinonitrilo                         | 367.2     |
| 312      | 80                    |   | B                                           |   | 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-yl)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)nicotinonitrilo                         | 367.2     |
| 313      | 71                    |  | A                                           |  | Clorhidrato de 4-((R)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)etil)benzonitrilo                               | 346.2     |
| 314      | 71                    |  | A                                           |  | Clorhidrato de 4-((S)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)etil)benzonitrilo                               | 346.2     |
| 315      | 71                    |  | A                                           |  | Clorhidrato de (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)-3-fluorobenzonitrilo                           | 350.0     |
| 316      | 71                    |  | A                                           |  | Clorhidrato de (S)-1-(1-(4-clorobenzil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)piperidin-3-amina                                              | 341.9     |

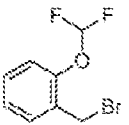
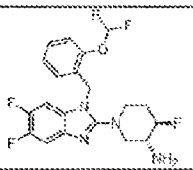
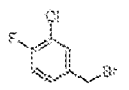
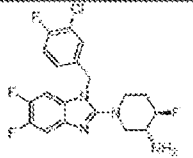
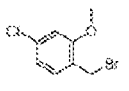
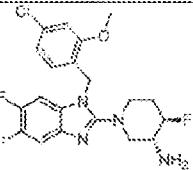
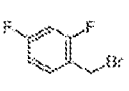
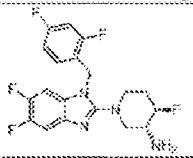
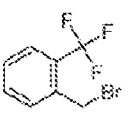
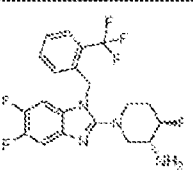
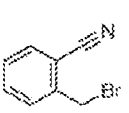
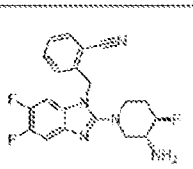
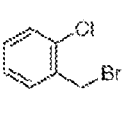
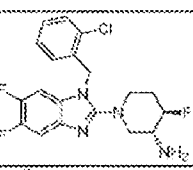
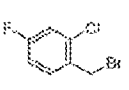
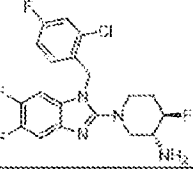
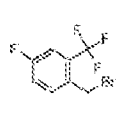
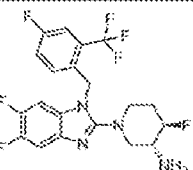
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                           | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 317   | 79                 |    | A                                     |    | Clorhidrato de 4-((R)-1-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)etil)benzonitrilo | 364.0  |
| 318   | 79                 |    | A                                     |    | Clorhidrato de 4-((S)-1-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)etil)benzonitrilo | 364.0  |
| 319   | 67                 |    | A                                     |    | Clorhidrato de 4-((R)-1-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)etil)benzonitrilo | 364.2  |
| 320   | 67                 |   | A                                     |   | Clorhidrato de 4-((S)-1-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)etil)benzonitrilo | 364.2  |
| 321   | 71                 |  | A                                     |  | Clorhidrato de (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)-3-clorobenzonitrilo           | 366.0  |
| 322   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(1-((1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina      | 453.2  |
| 323   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(1-((1S)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina      | 453.2  |
| 324   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(1-((1R)-1-(2-clorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina          | 409.2  |

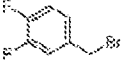
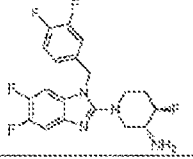
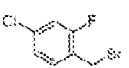
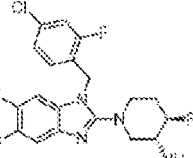
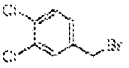
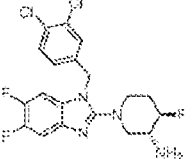
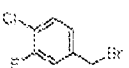
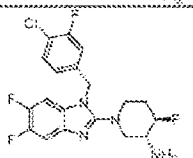
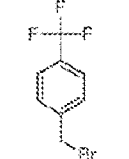
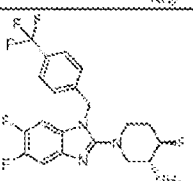
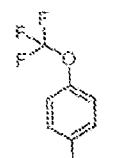
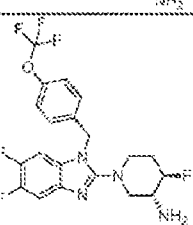
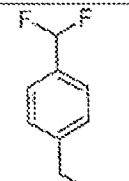
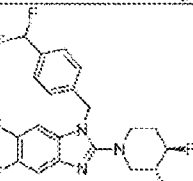
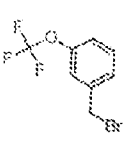
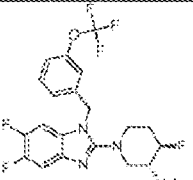
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                       | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 325   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-(1-((1S)-1-(2-clorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina      | 409.2  |
| 326   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-(1-((1R)-1-(3-clorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina      | 409.2  |
| 327   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-(1-((1S)-1-(4-clorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina      | 409.2  |
| 328   | 68                 |    | B                                     |   | (3R,4R)-1-(1-((1R)-1-(2,5-diclorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina  | 443.0  |
| 329   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(1-((1S)-1-(2,6-diclorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina  | 443.0  |
| 330   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(1-((1R)-1-(2,4-difluorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina | 411.2  |
| 331   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(1-((1S)-1-(2,6-difluorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina | 411.2  |
| 332   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(1-((1R)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina  | 443.0  |

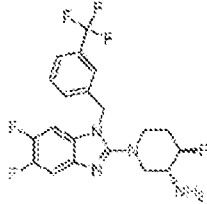
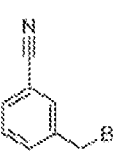
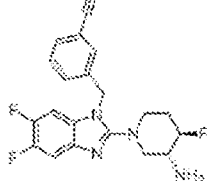
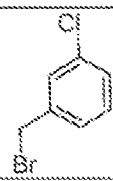
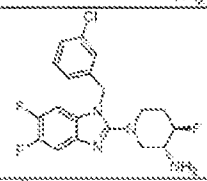
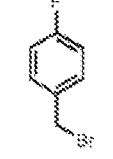
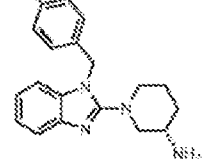
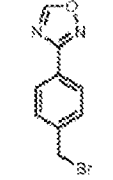
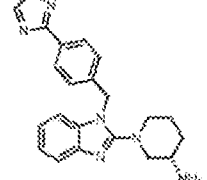
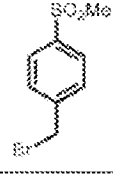
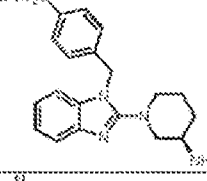
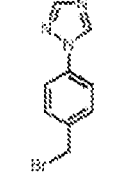
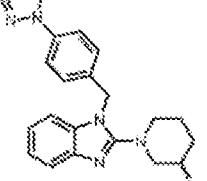
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                                                              | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 333   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-((1S)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina            | 443.0  |
| 334   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-((1R)-1-(2,5-difluorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina           | 411.2  |
| 335   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-((1S)-1-(2,6-difluorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina           | 411.2  |
| 336b  | 68                 |   | B                                     |   | (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina  | 443.2  |
| 337b  | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((1R)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina | 459.2  |
| 338   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(1-(5-cloro-2-(trifluorometoxi)encil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina      | 479.2  |
| 339   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)encil)-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina        | 428.2  |
| 340   | 68                 |  | B                                     |  | 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil)-5-clorobenzonitrilo       | 420.2  |



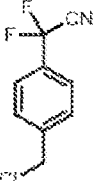
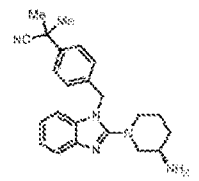
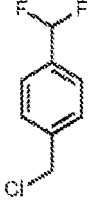
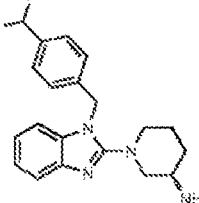
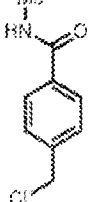
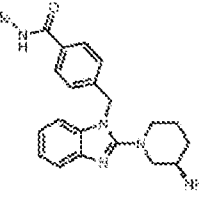
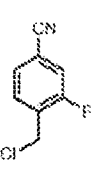
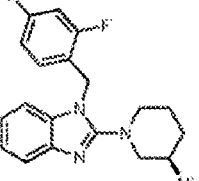
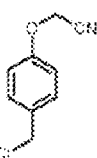
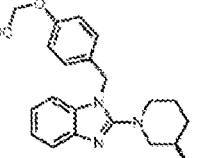
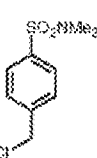
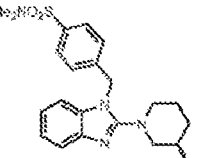
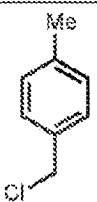
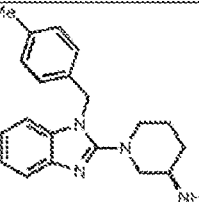
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                                   | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------|---------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 341   | 68                 |             | B                                     |            | (3R,4R)-1-(1-(2,4-diclorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina                          | 429.2  |
| 342   | 68                 |             | B                                     |            | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-(difluorometoxi)benzonitrilo | 452.2  |
| 343   | 68                 |             | B                                     |            | (3R,4R)-1-(1-(2,5-diclorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina                          | 429.0  |
| 344   | 68                 |             | B                                     |            | (3R,4R)-1-(1-(4-(1,1-difluoroetil)bencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina                 | 425.2  |
| 345   | 68                 |             | B                                     |            | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)-2-metilbenzonitrilo            | 400.2  |
| 346   | 68                 |             | B                                     |            | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)-2-clorobenzonitrilo            | 420.2  |
| 347   | 68                 |             | B                                     |            | 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)-4-clorobenzonitrilo            | 420.2  |

| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                                                          | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 348   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-(1-(2-(difluoromethoxy)benzyl)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-4-fluoro-3-piperidinamina         | 427.2  |
| 349   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-(1-(3-cloro-4-fluorobencil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina            | 413.0  |
| 350   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-(1-(4-cloro-2-metoxibencil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina            | 425.2  |
| 351   | 68                 |    | B                                     |   | (3R,4R)-1-(1-(2,4-difluorobencil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina                | 397.2  |
| 352   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(2-(trifluorometil)bencil)-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina          | 429.2  |
| 353   | 68                 |  | B                                     |  | 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil)benzonitrilo           | 386.2  |
| 354   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(1-(2-clorobencil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina                     | 395.0  |
| 355   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(1-(2-cloro-4-fluorobencil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina            | 413.0  |
| 356   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina | 447.2  |

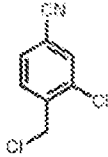
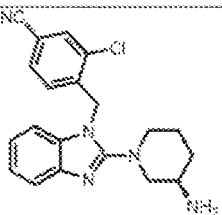
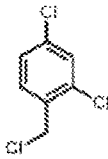
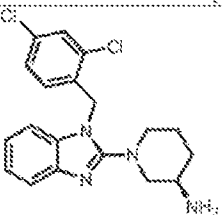
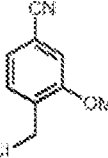
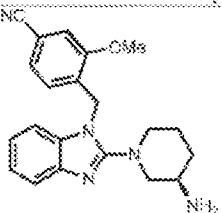
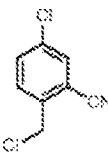
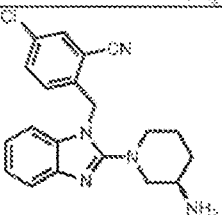
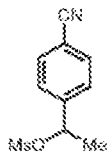
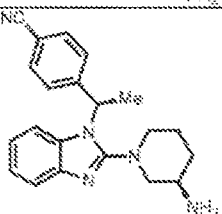
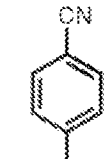
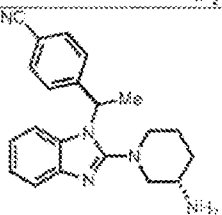
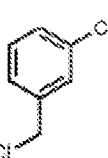
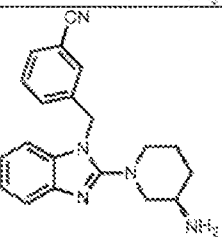
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                                                  | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 357   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-(1-(3,4-difluorobenzil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina        | 397.2  |
| 358   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-(1-(4-cloro-2-fluorobenzil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina    | 413.0  |
| 359   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-(1-(3,4-diclorobenzil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina         | 429.0  |
| 360   | 68                 |    | B                                     |   | (3R,4R)-1-(1-(4-cloro-3-fluorobenzil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina    | 413.2  |
| 361   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(4-(trifluorometil)benzil)-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina  | 429.2  |
| 362   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(4-(trifluorometoxibenzil)-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina  | 445.2  |
| 363   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(1-(4-(difluorometil)benzil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina   | 411.2  |
| 364   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(3-(trifluorometoxi)benzil)-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina | 445.2  |

| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                                                 | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 365   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(3-(trifluorometil)benzil)-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina | 429.2  |
| 366   | 68                 |    | B                                     |    | 3-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil)benzonitrilo  | 386.2  |
| 367   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-(1-(3-clorobenzil)-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina            | 395.2  |
| 368   | 71                 |   | B                                     |   | (S)-1-(1-(4-fluorobenzil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina                                 | 325.3  |
| 369   | 71                 |  | B                                     |  | (S)-1-(1-(4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina                 | 375.2  |
| 370   | 72                 |  | B                                     |  | (R)-1-(1-(4-(metilsulfonil)benzil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina                        | 385.2  |
| 371   | 72                 |  | B                                     |  | (R)-1-(1-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina                | 374.0  |

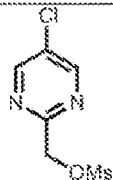
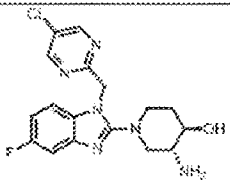
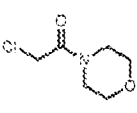
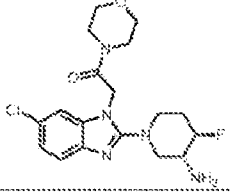
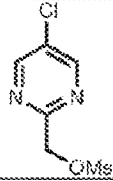
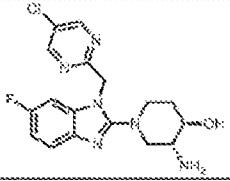
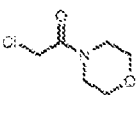
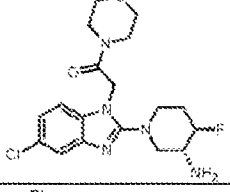
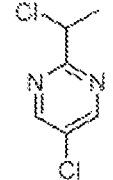
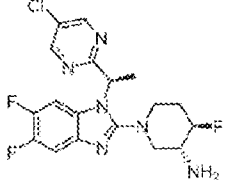
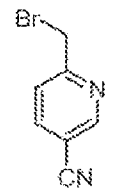
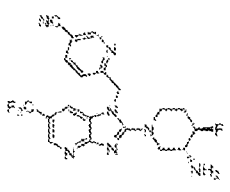
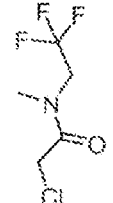
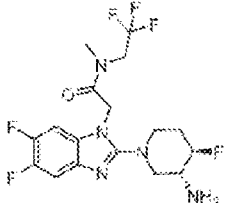
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura | Nombre del Compuesto                                                             | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------|---------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 372   | 72                 |             | A                                     |            | (R)-2-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)benzonitrilo   | 332.2  |
| 373   | 72                 |             | A                                     |            | (R)-1-(1-(2,6-diclorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina          | 376.2  |
| 374   | 72                 |             | A                                     |            | (R)-1-(1-(2-clorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina              | 341.2  |
| 375   | 72                 |             | A                                     |            | (R)-1-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina   | 375.2  |
| 376   | 72                 |             | A                                     |            | (R)-1-(1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina  | 391.0  |
| 377   | 72                 |             | A                                     |            | (R)-1-(1-(4-clorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina              | 341.2  |
| 378   | 72                 |             | A                                     |            | (R)-1-(1-(3-clorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina              | 341.2  |
| 379   | 72                 |             | A                                     |            | (R)-1-(1-(4-(1,1-difluoroetil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina | 371.2  |

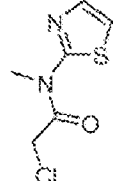
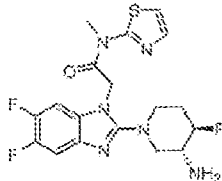
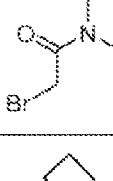
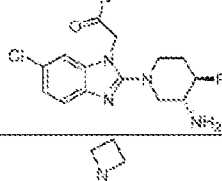
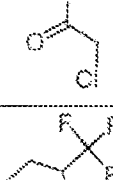
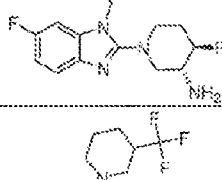
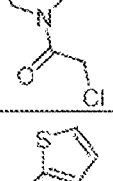
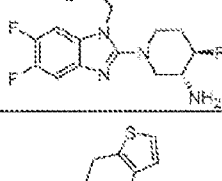
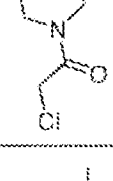
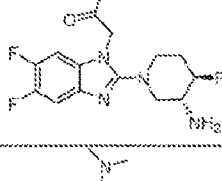
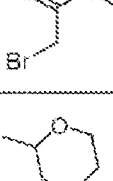
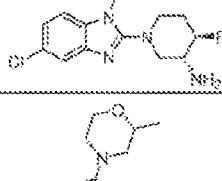
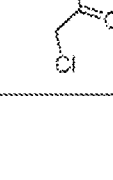
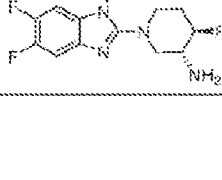
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                                              | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 380   | 72                 |    | A                                     |    | (R)-2-(4-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)fenil)-2-metilpropanonitrilo | 374.2  |
| 381   | 72                 |    | A                                     |    | (R)-1-(1-(4-(difluorometil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)piperidin-3-amina                     | 357.0  |
| 382   | 72                 |    | A                                     |    | (R)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)-N-metilbenzamida               | 364.2  |
| 383   | 72                 |  | A                                     |  | (R)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)-3-fluorobenzonitrilo           | 350.2  |
| 384   | 72                 |  | A                                     |  | (R)-2-(4-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)fenoxi)acetoniitrilo         | 362.2  |
| 385   | 72                 |  | A                                     |  | (R)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)-N,N-dimetilbencenosulfonamida  | 414.2  |
| 386   | 72                 |  | A                                     |  | (R)-1-(1-(4-metilbencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)piperidin-3-amina                               | 321.2  |

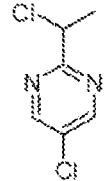
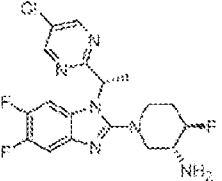
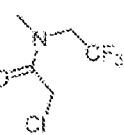
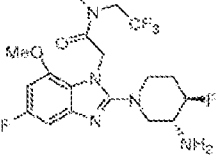
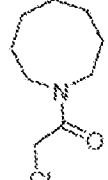
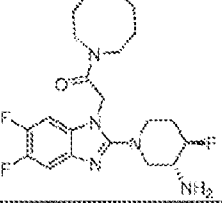
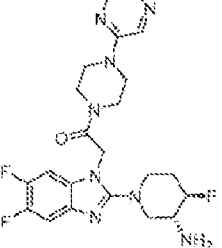
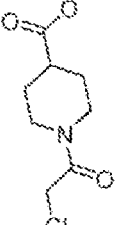
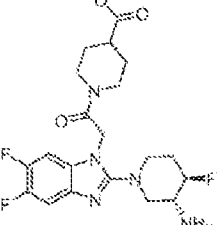
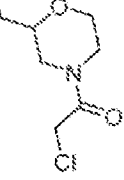
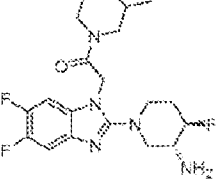
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                      | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------|---------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 387   | 72                 |             | A                                     |            | (R)-1-(1-(4-fluorobenzil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina                      | 324.4  |
| 388   | 72                 |             | A                                     |            | (R)-1-(1-((1-metil-1H-indazol-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina      | 361.2  |
| 389   | 72                 |             | A                                     |            | (R)-1-(1-(2,4-difluorobenzil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina                  | 343.2  |
| 390   | 72                 |             | A                                     |            | (R)-1-(1-(3,4-difluorobenzil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina                  | 343.2  |
| 391   | 72                 |             | A                                     |            | (R)-1-(1-(4-cloro-3-fluorobenzil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina              | 359.2  |
| 392   | 72                 |             | A                                     |            | (R)-1-(1-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina | 408.2  |
| 393   | 72                 |             | A                                     |            | (R)-1-(1-(3-cloro-4-metoxibenzil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina              | 371.2  |

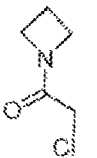
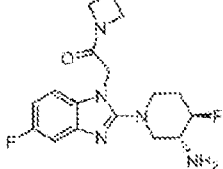
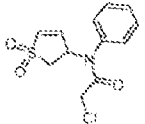
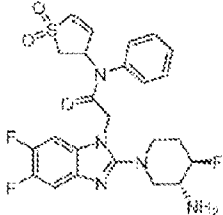
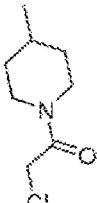
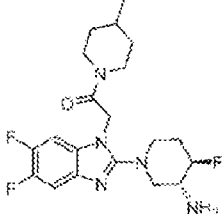
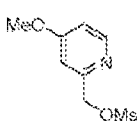
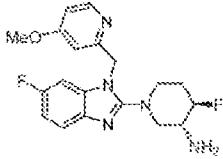
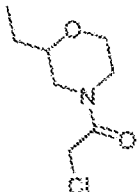
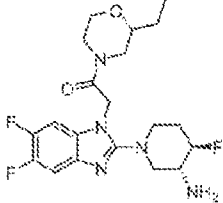
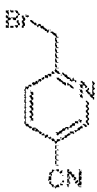
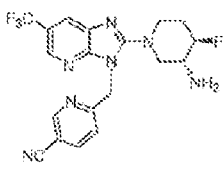
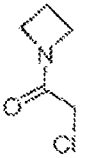
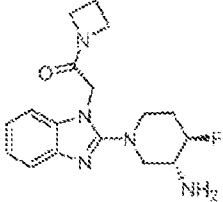
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                     | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 394   | 72                 |    | A                                     |    | (R)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzof[d]imidazol-1-yl)methyl)-3-clorobenzonitrilo  | 366.2  |
| 395   | 72                 |    | A                                     |    | (R)-1-(1-(2,4-diclorobencil)-1H-benzof[d]imidazol-2-yl)piperidin-3-amina                 | 376.2  |
| 396   | 72                 |    | A                                     |    | (R)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzof[d]imidazol-1-yl)methyl)-3-metoxibenzonitrilo | 362.2  |
| 397   | 72                 |  | A                                     |   | (R)-2-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzof[d]imidazol-1-yl)methyl)-5-clorobenzonitrilo  | 366.2  |
| 398   | 72                 |  | A                                     |  | 4-((R)-1-(2-((R)-3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzof[d]imidazol-1-yl)etil)benzonitrilo      | 347.2  |
| 399   | 71                 |  | A                                     |  | 4-(1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzof[d]imidazol-1-yl)etil)benzonitrilo          | 346.2  |
| 400   | 72                 |  | A                                     |  | (R)-3-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzof[d]imidazol-1-yl)methyl)benzonitrilo          | 332.2  |

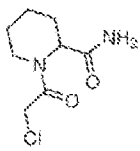
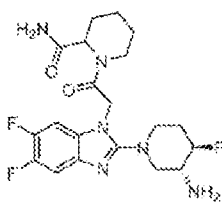
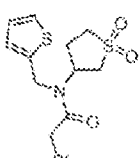
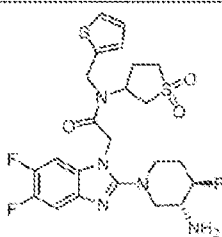
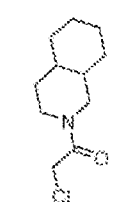
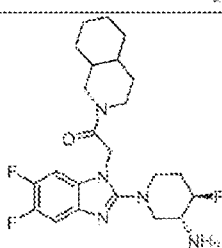
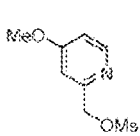
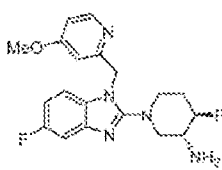
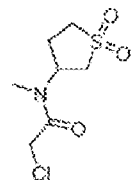
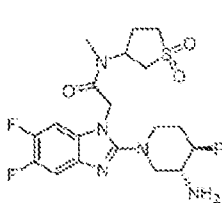
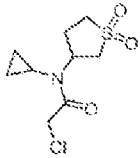
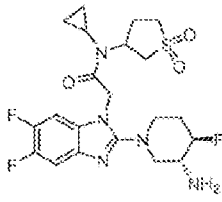
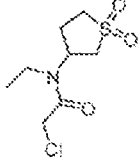
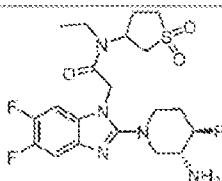


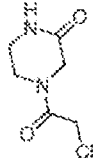
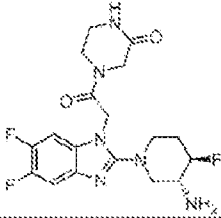
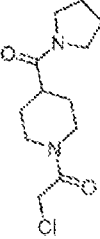
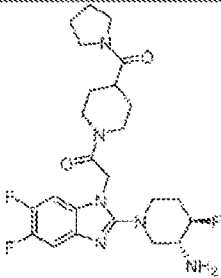
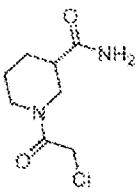
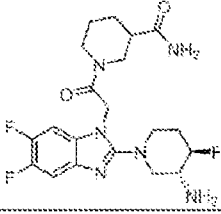
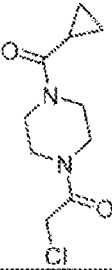
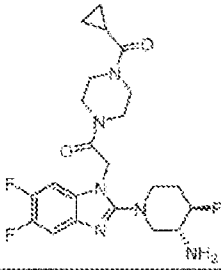
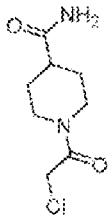
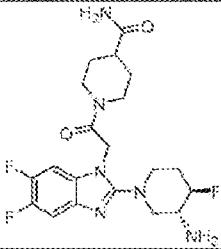
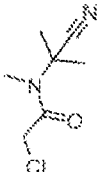
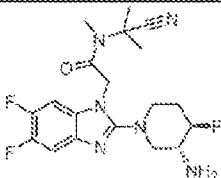
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                          | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 494   |                    |    | B                                     |    | (3R,4R)-3-amino-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-4-ol                          | 377.2  |
| 495   |                    |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetanona                            | 396.2  |
| 496   | 75                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-3-amino-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-4-ol                          | 377.2  |
| 497   | 69                 |   | B                                     |   | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetanona                            | 396.2  |
| 498   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(1-((R)-1-(5-cloropirimidin-2-il)etil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina             | 411.0  |
| 499   | 81                 |  | B                                     |  | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)nicotinonitrilo         | 420.2  |
| 500   | 68                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida | 424.2  |

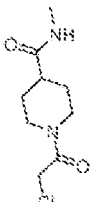
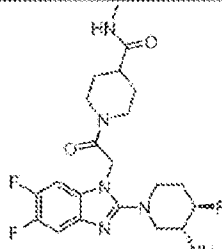
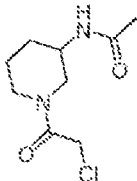
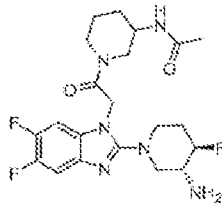
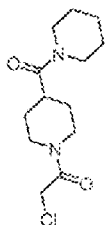
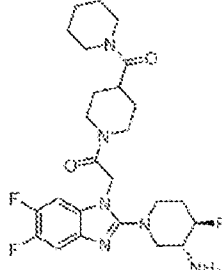
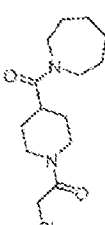
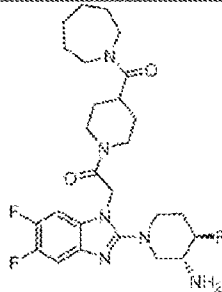
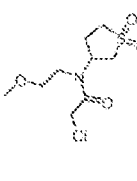
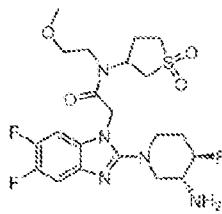
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                                       | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 501   | 68                 |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(thiazol-2-il)acetamida                     | 425.2  |
| 502   | 69                 |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida                                       | 354.2  |
| 503   | 65                 |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(azetidin-1-il)etan-1-ona                               | 350.2  |
| 504   | 68                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3-(trifluorometil)piperidin-1-il)etan-1-ona        | 464.2  |
| 505   | 68                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)etan-1-ona | 450.2  |
| 506   | 69                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida                                       | 354.2  |
| 507   | 68                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2-metilmorfolino)etan-1-ona                        | 412.2  |

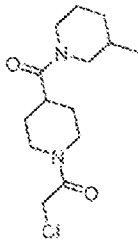
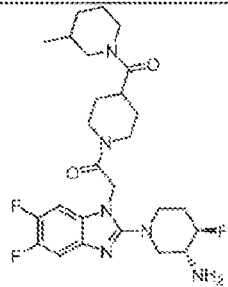
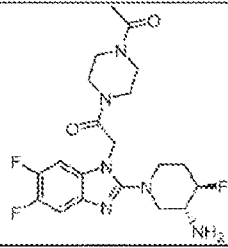
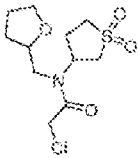
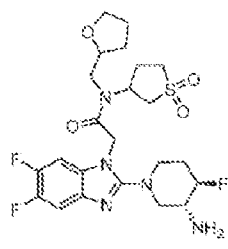
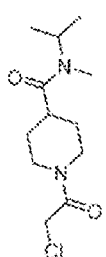
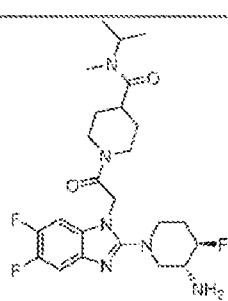
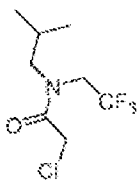
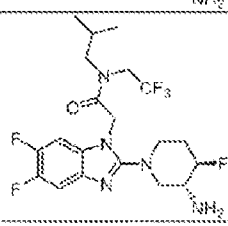
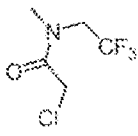
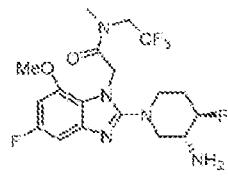
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                               | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 508   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-(1-((R)-1-(5-cloropirimidin-2-il)etil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina                  | 411.0  |
| 509   | 82                 |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida | 436.2  |
| 510   | 68                 |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(azocan-1-il)etan-1-ona                     | 424.2  |
| 511   | 68                 |   | B                                     |   | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-(pirazin-2-il)piperazin-1-il)etan-1-ona  | 475.2  |
| 512   | 68                 |  | B                                     |  | 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)piperidina-4-carboxilato de metilo   | 454.2  |
| 513   | 68                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2-etilmorfolino)etan-1-ona                 | 426.2  |

| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                                         | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 514   | 65                 |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(azetidin-1-yl)etan-1-ona                                 | 350.2  |
| 515   | 68                 |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-yl)-N-fenilacetamida | 520.2  |
| 516   | 68                 |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(4-metilpiperidin-1-yl)etan-1-ona                     | 410.2  |
| 517   | 65                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-4-fluoro-1-(6-fluoro-1-((4-metoxipiridin-2-yl)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)piperidin-3-amina                                      | 375.2  |
| 518   | 68                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(2-etilmorfolino)etan-1-ona                           | 426.2  |
| 519   | 81                 |  | B                                     |  | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-yl)metil)nicotinonitrilo                        | 420.2  |
| 520   | 65                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(azetidin-1-yl)etan-1-ona                                          | 332.2  |

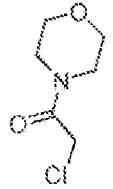
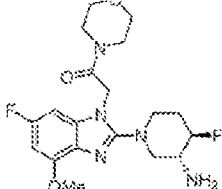
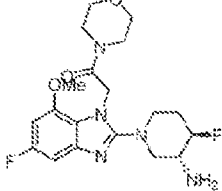
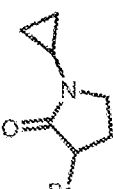
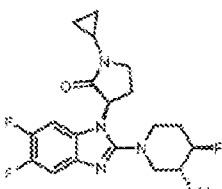
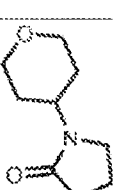
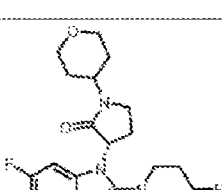
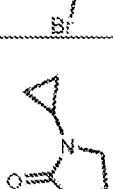
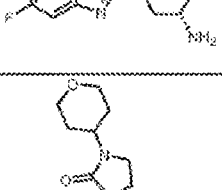
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                                              | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 521   | 68                 |    | B                                     |    | 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiridina-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)piperidina-2-carboxamida                             | 439.2  |
| 522   | 68                 |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida                   | 542.2  |
| 523   | 68                 |   | B                                     |   | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiridina-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(octahidroisoquinolin-2(1H)-il)etan-1-ona                   | 450.2  |
| 524   | 65                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-4-fluoro-1-(5-fluoro-1-((4-metoxipiridin-2-il)metoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)peridin-3-amina                                            | 375.2  |
| 525   | 68                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-N-metilacetamida        | 460.2  |
| 526   | 68                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-ciclopropil-N-(1,1-dioxido tetrahidrotiofen-3-il)acetamida | 486.2  |
| 527   | 68                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-ciclopropil-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)acetamida  | 474.2  |

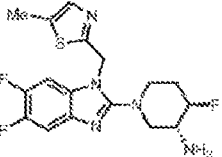
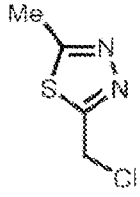
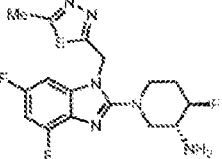
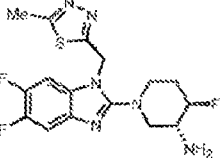
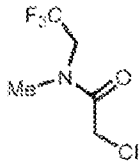
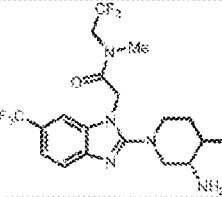
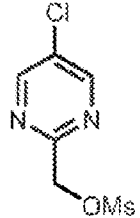
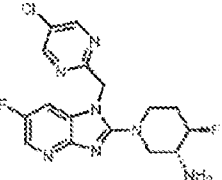
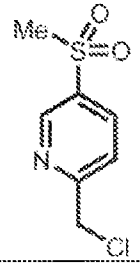
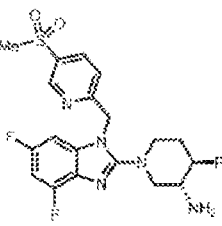
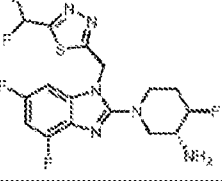
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                                           | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|       |                    |                                                                                     |                                       |                                                                                      | -3-il)-N-etilacetamida                                                                                                                         |        |
| 528   | 68                 |    | B                                     |    | 4-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)acetil)piperazin-2-ona                                  | 411.2  |
| 529   | 68                 |    | B                                     |    | 2-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(4-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-1-il)etan-1-ona | 493.2  |
| 530   | 68                 |   | B                                     |   | 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)acetil)piperidina-3-carboxamida                         | 439.2  |
| 531   | 68                 |  | B                                     |  | 2-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)etan-1-ona   | 465.2  |
| 532   | 68                 |  | B                                     |  | 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)acetil)piperidina-4-carboxamida                         | 439.2  |
| 533   | 68                 |  | B                                     |  | 2-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(2-cianopropan-2-il)-N-metilacetamida                | 409.2  |

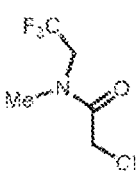
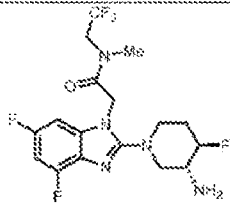
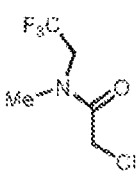
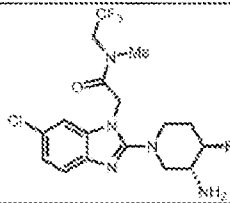
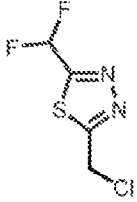
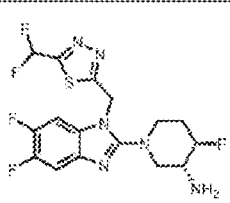
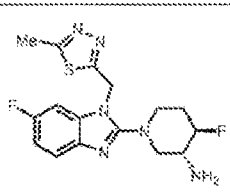
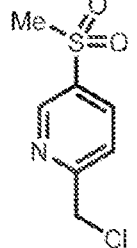
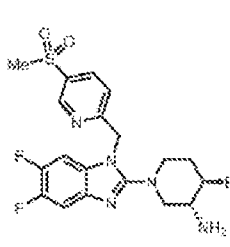
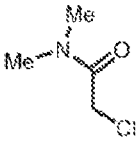
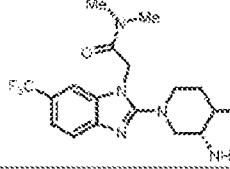
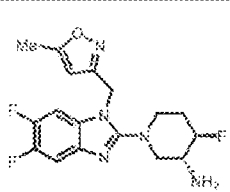
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                                                | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 534   | 68                 |    | B                                     |    | 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)acetil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida                      | 453.2  |
| 535   | 68                 |    | B                                     |    | N-(1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)acetil)piperidin-3-yl)acetamida                           | 453.2  |
| 536   | 68                 |   | B                                     |   | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(4-(piperidina-1-carbonil)piperidin-1-yl)etan-1-ona          | 507.2  |
| 537   | 68                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(4-(azepano-1-carbonil)piperidin-1-yl)etan-1-ona             | 521.2  |
| 538   | 68                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-yl)-N-(2-metoxietil)acetamida | 504.2  |

| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                                                                  | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 539   | 68                 |    | B                                     |    | 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-(3-metilpiperidina-1-carbonil)piperidin-1-il)etan-1-ona                    | 521.2  |
| 540   | 68                 |    | B                                     |    | 1-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etan-1-ona                                                | 439.2  |
| 541   | 68                 |   | B                                     |   | 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)acetamida | 530.2  |
| 542   | 68                 |  | B                                     |  | 1-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)-N-isopropil-N-metilpiperidina-4-carboxamida                               | 495.2  |
| 543   | 68                 |  | B                                     |  | 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-metoxipiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoetil)acetamida                                              | 418.2  |
| 544   | 82                 |  | B                                     |  | 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida                                   | 436.2  |

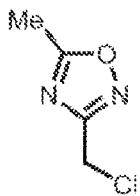
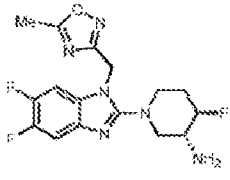
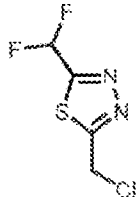
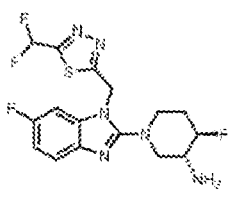
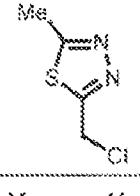
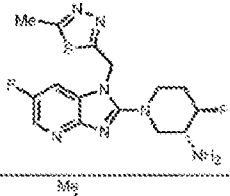
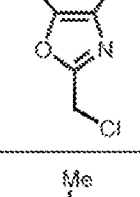
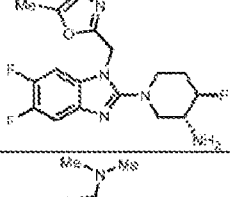
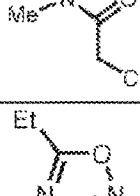
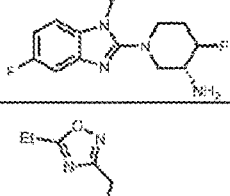
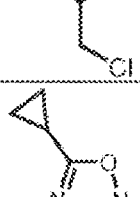
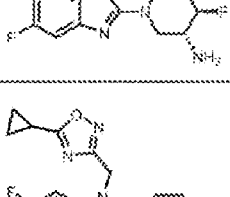
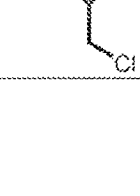
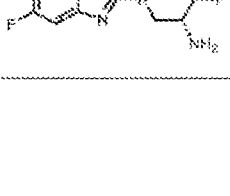


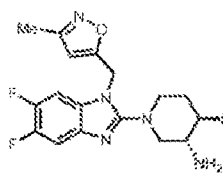
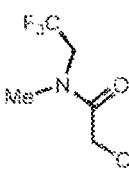
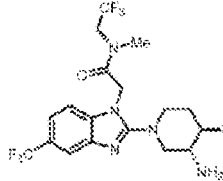
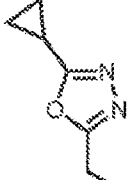
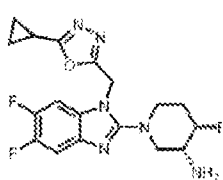
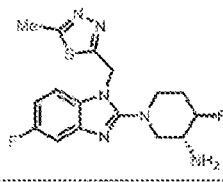
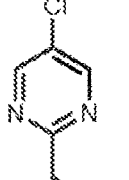
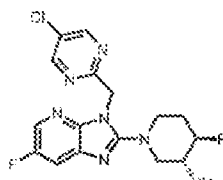
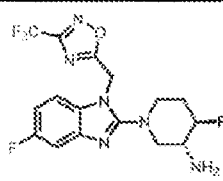
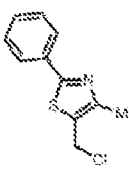
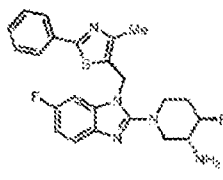
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                                  | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 545   | 82                 |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona                       | 410.2  |
| 546   | 82                 |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona                       | 410.2  |
| 547   | 68                 |    | A                                     |    | (R)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-ciclopropilpirrolidin-2-ona                | 394.2  |
| 548   | 68                 |  | A                                     |  | (S)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-2-ona | 438.2  |
| 549   | 68                 |  | A                                     |  | (S)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-ciclopropilpirrolidin-2-ona                | 394.2  |
| 550   | 68                 |  | A                                     |  | (R)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-2-ona | 438.2  |

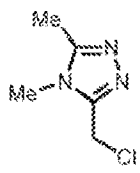
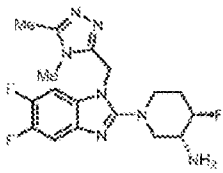
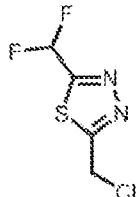
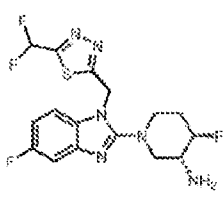
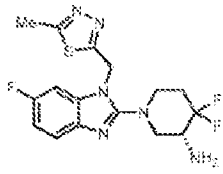
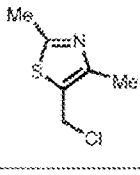
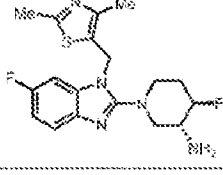
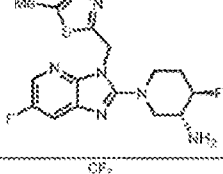
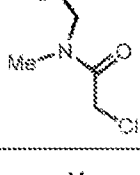
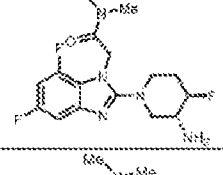
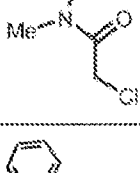
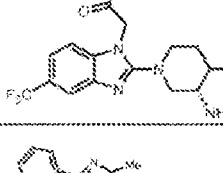
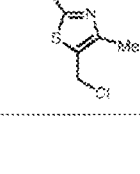
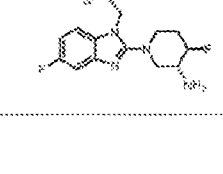
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                                | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 551   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-((5,6-difluoro-1-((5-methyl-2-thiazolyl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-fluoropiperidin-3-amina                       | 382.2  |
| 552   | 62                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-((4,6-difluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina                | 383.2  |
| 553   | 68                 |   | B                                     |    | (3R,4R)-1-((5,6-difluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina                | 383.2  |
| 554   | 83                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida | 456.2  |
| 555   | 84                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-((1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina                      | 380.0  |
| 556   | 62                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-((4,6-difluoro-1-((5-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina               | 440.2  |
| 557   | 62                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-((1-((5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-                               | 419.2  |

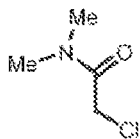
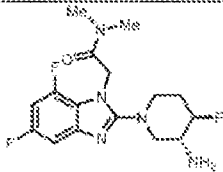
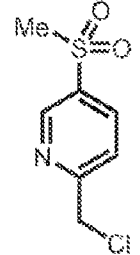
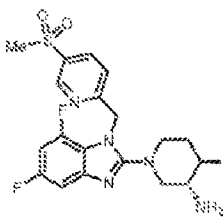
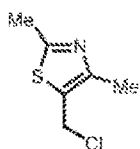
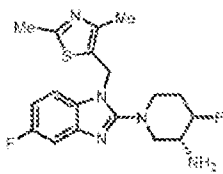
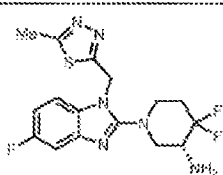
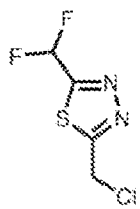
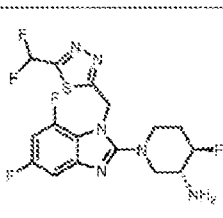
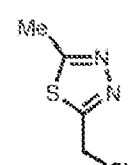
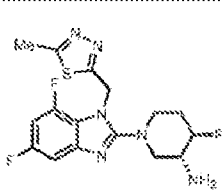
| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                           | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|       |                    |                                                                                     |                                       |                                                                                      | 4-fluoropiperidin-3-amina                                                                                                      |        |
| 558   | 62                 |    | B                                     |    | (2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida | 424.2  |
| 559   | 69                 |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida       | 422.2  |
| 560   | 68                 |   | B                                     |   | (3R,4R)-1-(1-((5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina  | 419.0  |
| 561   | 65                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-4-fluoro-1-(6-fluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina                | 365.2  |
| 562   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-(metsulfonil)piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina             | 440.2  |
| 563   | 83                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N,N-dimetilacetamida                | 388.2  |
| 564   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina                    | 366.2  |

| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                                      | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------|---------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 565   | 62                 |             | B                                     |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N,N-dimetilacetamida                 | 356.2  |
| 566   | 65                 |             | B                                     |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N,N-dimetilacetamida                     | 338.2  |
| 567   | 68                 |             | B                                     |            | (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-metiloxazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina                 | 366.2  |
| 568   | 68                 |             | B                                     |            | (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(4-metiltiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina                  | 382.0  |
| 569   | 63                 |             | B                                     |            | (3R,4R)-4-fluoro-1-(6-fluoro-1-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina | 403.2  |
| 570   | 69                 |             | B                                     |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida  | 422.2  |
| 571   | 68                 |             | B                                     |            | (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina       | 367.2  |

| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                       | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 572   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-((5,6-difluoro-1-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina       | 367.2  |
| 573   | 65                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-((1-((5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina | 401.2  |
| 574   | 84                 |   | B                                     |   | (3R,4R)-4-fluoro-1-((6-fluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piperidin-3-amina      | 366.2  |
| 575   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-((1-((4,5-dimetiloxazol-2-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina             | 380.2  |
| 576   | 65                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida                      | 338.2  |
| 577   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-((1-((5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina        | 381.2  |
| 578   | 68                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-((1-((5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina | 393.2  |

| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                                | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 579   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina                                         | 366.2  |
| 580   | 83                 |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida | 456.2  |
| 581   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-((1-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina          | 393.2  |
| 582   | 65                 |   | B                                     |   | (3R,4R)-4-fluoro-1-((5-fluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina                    | 365.2  |
| 583   | 84                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-((3-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina                      | 380.2  |
| 584   | 65                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-4-fluoro-1-((5-fluoro-1-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina         | 403.0  |
| 585   | 65                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-4-fluoro-1-((6-fluoro-1-((4-metil-2-feniltiazol-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina                      | 440.2  |

| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                          | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 586   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-(1-((4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina      | 380.2  |
| 587   | 68                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-(1-((5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina     | 401.2  |
| 588   | 85                 |    | B                                     |    | (R)-4,4-difluoro-1-(6-fluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina               | 383.2  |
| 589   | 65                 |   | B                                     |   | (3R,4R)-1-(1-((2,4-dimetiltiazol-5-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina                     | 378.2  |
| 590   | 84                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-4-fluoro-1-(6-fluoro-3-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piperidin-3-amina          | 366.2  |
| 591   | 62                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida | 424.2  |
| 592   | 83                 |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida               | 388.2  |
| 593   | 65                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-4-fluoro-1-(5-fluoro-1-(4-metil-2-feniltiazol-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina                  | 440.2  |

| Ej. # | Intermedio de SnAr | Electrófilo                                                                         | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                           | Nombre del Compuesto                                                                                                          | MS MH+ |
|-------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 594   | 62                 |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N,N-dimetilacetamida                     | 356.2  |
| 595   | 62                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-(5,7-difluoro-1-((5-(metil sulfonil)piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina         | 440.2  |
| 596   | 65                 |    | B                                     |    | (3R,4R)-1-(1-((2,4-dimetiltiazol-5-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina                     | 378.2  |
| 597   | 85                 |   | B                                     |   | (R)-4,4-difluoro-1-(5-fluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piridin-3-amina                 | 383.2  |
| 598   | 62                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(1-((5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina | 419.2  |
| 599   | 62                 |  | B                                     |  | (3R,4R)-1-(5,7-difluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina           | 383.2  |

[a] Se eliminó Boc utilizando TFA. La base libre se redisolvió en DCM y se agregó HCl para eliminar la sal de HCl. [b] La estereoquímica no especificada denota una mezcla de enantiómeros o diastereómeros.

Tabla 6. Datos de caracterización para los compuestos elaborados siguiendo los esquemas 9-10

- 5 La columna "Estadio de Separación" indica después de cual etapa de proceso los regioisómeros formados debido a la sustitución de bencimidazol asimétrico en R<sup>1</sup> en el Esquema 10 se separaron durante la preparación del compuesto final tabulado (I = después de la preparación del intermedio N-araquil-2-piperidinil-bencimidazol en la primera etapa del Esquema 10 (donde al menos un R<sup>1</sup> no es hidrógeno); B = antes de desprotección de Boc o F = compuesto final).



| Ej. # | Frec., Solvente                 | Datos RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 187   | 500MHz $\text{d}_4\text{-MeOH}$ | 8.80 (s, 2H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.49 (d, J=8.30 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.42-4.60 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.64 (br d, J=13.23 Hz, 1H), 3.15-3.27 (m, 2H), 3.06 (dd, J=9.21, 12.59 Hz, 1H), 2.13-2.27 (m, 1H), 1.80-1.99 (m, 1H)                                                                                         | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA pico 1        |
| 188   | 500MHz $\text{d}_4\text{-MeOH}$ | 8.68-8.74 (s, 2H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.34-4.52 (m, 1H), 3.64 (ddd, J=1.95, 4.14, 12.36 Hz, 1H), 3.48-3.57 (m, 1H), 3.04-3.21 (m, 2H), 2.98 (dd, J=8.82, 12.20 Hz, 1H), 2.12-2.25 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H)                                                                               | --                    | --                                       |
| 189   | 400MHz $\text{d}_4\text{-MeOH}$ | 8.40 (d, J=2.90 Hz, 1H), 7.47-7.58 (m, 2H), 7.21 (dd, J=4.35, 8.71 Hz, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 4.32-4.55 (m, 1H), 3.62 (ddd, J=1.66, 4.17, 12.39 Hz, 1H), 3.41-3.52 (m, 1H), 3.04-3.18 (m, 2H), 2.92-3.01 (m, 1H), 2.07-2.22 (m, 1H), 1.80-1.97 (m, 1H)                                                                     | --                    | --                                       |
| 190   | 400MHz $\text{d}_4\text{-MeOH}$ | 8.40 (d, J=2.90 Hz, 1H), 7.61 (dt, J=2.90, 8.50 Hz, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.40 (dd, J=4.35, 8.71 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.32-4.54 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.21 (ddd, J=2.90, 10.21, 12.80 Hz, 1H), 3.06-3.14 (m, 1H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.10-2.25 (m, 1H), 1.89 (ddd, J=3.52, 9.69, 13.53 Hz, 1H) | B                     | Chiralpak AD-H, 20% de MeOH, Pico 1      |
| 191   | 400MHz $\text{d}_4\text{-MeOH}$ | 8.39 (d, J=2.90 Hz, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.61 (dt, J=2.90, 8.50 Hz, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.27 (d, J=8.29 Hz, 1H), 5.45-5.50 (m, 2H), 4.32-4.54 (m, 1H), 3.68 (ddd, J=1.66, 4.02, 12.28 Hz, 1H), 3.51-3.63 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.10 (ddd, J=3.94, 7.72, 9.48 Hz, 1H), 2.96-3.06 (m, 1H), 2.13-2.27 (m, 1H), 1.81-1.97 (m, 1H)     | B                     | Chiralpak AD-H, 20% de MeOH, Pico 2      |
| 192   | 500MHz $\text{d}_4\text{-MeOH}$ | 8.98 (s, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.01-7.06 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.33-4.51 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 2H), 2.99-3.07 (m, 2H), 2.82 (br dd, J=8.95, 12.07 Hz, 1H), 2.00-2.16 (m, 1H), 1.65-1.79 (m, 1H)                                                                                                                         | --                    | --                                       |
| 193   | 400MHz $\text{CDCl}_3$          | 8.97 (s, 2H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.03-7.15 (m, 2H), 5.45-5.56 (m, 2H), 4.29-4.56 (m, 1H), 3.64-3.76 (m, 1H), 3.51-3.63 (m, 1H), 3.14-3.33 (m, 2H), 3.03 (dd, J=8.60, 12.54 Hz, 1H), 2.08-2.24 (m, 1H), 1.83-2.03 (m, 1H)                                                                                                    | --                    | --                                       |

| Ej. # | Frec., Solvente             | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                      | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 194   | 400MHz CDCl <sub>3</sub>    | 8.36-8.39 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.50 Hz, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.06-7.14 (m, 1H), 5.36 (d, J=2.07 Hz, 2H), 4.34-4.56 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.63-3.78 (m, 2H), 3.14-3.31 (m, 2H), 3.04 (dd, J=8.40, 12.54 Hz, 1H), 2.11-2.25 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 1H)               | --                    | --                                       |
| 195   | 400MHz d <sub>4</sub> -MeOH | 8.76 (s, 2H), 7.44-7.54 (m, 1H), 7.06-7.19 (m, 3H), 5.50 (br s, 2H), 4.32-4.53 (m, 1H), 3.62 (br d, J=12.23 Hz, 1H), 3.51 (br d, J=12.02 Hz, 1H), 3.02-3.21 (m, 2H), 2.89-3.01 (m, 1H), 2.12-2.26 (m, 1H), 1.81-1.98 (m, 1H)                                          | --                    | --                                       |
| 196   | 500MHz d <sub>4</sub> -MeOH | 8.70-8.75 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.58 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.43-4.65 (m, 1H), 3.76-3.83 (m, 1H), 3.67 (br d, J=12.98 Hz, 1H), 3.16-3.32 (m, 2H), 3.09 (dd, J=9.34, 12.46 Hz, 1H), 2.15-2.29 (m, 1H), 1.86-1.99 (m, 1H)           | B                     | Chiralpak AD-H, 20% de MeOH, pico 1      |
| 197   | 500MHz d <sub>4</sub> -MeOH | 8.72 (s, 2H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.33-4.51 (m, 1H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.53-3.63 (m, 1H), 3.16-3.24 (m, 1H), 3.03-3.14 (m, 1H), 2.96-3.04 (m, 1H), 2.14-2.28 (m, 1H), 1.89 (dddd, J=3.63, 9.67, 13.43 Hz, 1H)     | B                     | Chiralpak AD-H, 20% de MeOH, pico 2      |
| 198   | 400MHz d <sub>4</sub> -MeOH | 8.70-8.89 (m, 1H), 7.72-7.98 (m, 1H), 7.17-7.54 (m, 2H), 5.31-5.67 (m, 2H), 4.39-4.66 (m, 1H), 3.57-3.82 (m, 2H), 3.01-3.23 (m, 3H), 2.15-2.35 (m, 1H), 1.93 (td, J=1.22, 9.80 Hz, 1H)                                                                                | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA, pico 2       |
| 199   | 400MHz d <sub>4</sub> -MeOH | 8.90 (d, J=1.45 Hz, 1H), 8.75-8.78 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 1H), 7.08-7.23 (m, 4H), 5.66 (s, 2H), 3.39-3.59 (m, 3H), 3.13-3.30 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 1H), 2.04-2.25 (m, 1H)                                                                                            | --                    | --                                       |
| 200   | 400MHz d <sub>4</sub> -MeOH | 8.88 (s, 2H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.36-4.58 (m, 1H), 3.72 (br dd, J=1.45, 12.65 Hz, 1H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.10-3.26 (m, 2H), 2.99-3.07 (m, 1H), 2.13-2.27 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 1H)                             | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA, pico 1       |
| 201   | 400MHz d <sub>4</sub> -MeOH | 8.86-8.90 (m, 2H), 7.80-7.84 (m, 1H), 7.45 (dd, J=1.24, 8.29 Hz, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.33-4.53 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 1H), 3.53-3.60 (m, 1H), 3.14-3.23 (m, 1H), 3.02-3.13 (m, 1H), 2.94-3.02 (m, 1H), 2.18-2.26 (m, 1H), 1.80-1.96 (m, 1H)         | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA, pico 1       |
| 202   | 400MHz CDCl <sub>3</sub>    | 9.11 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.30-8.39 (m, 3H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.23 (d, J=7.88 Hz, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.11 (d, J=7.26 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.81-4.92 (m, 1H), 3.59-3.74 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.03-3.16 (m, 2H), 2.14-2.24 (m, 1H), 1.80-1.93 (m, 1H) | --                    | --                                       |

| Ej. # | Frec., Solvente    | Datos RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 203   | 500MHz $d_4$ -MeOH | 8.79 (s, 2 H), 7.75 - 7.89 (m, 1 H), 7.45 (dd, $J=8.30$ , 1.30 Hz, 1 H), 7.36 (d, $J=8.04$ Hz, 1 H), 5.55 - 5.60 (m, 2 H), 3.44 - 3.54 (m, 2 H), 3.35 - 3.42 (m, 2 H), 3.06 - 3.25 (m, 3 H), 1.89 - 2.18 (m, 2 H)                                                                                                                       | B                     | Chiralpak OJ, 15% de MeOH, pico 1        |
| 204   | 500MHz $d_4$ -MeOH | 8.80 (s, 2 H), 7.65 - 7.69 (m, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H), 7.51 (dd, $J=8.30$ , 1.56 Hz, 1 H), 5.57 (s, 2 H), 3.37 - 3.57 (m, 3 H), 3.06 - 3.26 (m, 3 H), 2.09 - 2.18 (m, 1 H), 1.90 - 2.08 (m, 2 H)                                                                                                                                    | B                     | Chiralpak OJ, 15% de MeOH, pico 2        |
| 205   | 500MHz $d_4$ -MeOH | 8.78 (s, 2H), 7.39-7.48 (m, 1H), 6.99 (dd, $J=2.47$ , 8.95 Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.64 (dd, $J=1.82$ , 7.79 Hz, 1H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.05 (dt, $J=2.60$ , 12.07 Hz, 1H), 2.83-2.90 (m, 2H), 2.01 (qd, $J=3.62$ , 13.01 Hz, 1H), 1.62-1.71 (m, 1H)                                                                 | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de MeOH, pico 2      |
| 206   | 500MHz $d_4$ -MeOH | 8.75-8.79 (m, 2H), 7.12-7.22 (m, 2H), 6.82-6.93 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.53-3.62 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 1H), 3.08 (dt, $J=2.60$ , 12.20 Hz, 1H), 2.86-2.97 (m, 2H), 2.02 (qd, $J=3.61$ , 13.04 Hz, 1H), 1.62-1.75 (m, 1H)                                                                                            | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de MeOH, pico 1      |
| 207   | 500MHz $d_4$ -MeOH | 8.82-8.85 (m, 1H), 8.09-8.15 (m, 1H), 7.36 (d, $J=8.04$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=2.34$ , 9.34 Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=4.54$ , 8.69 Hz, 1H), 6 Chiralpak AD-H, 25% de MeOH, pico 1<br>9.28 Hz, 1H), 5.46-5.51 (m, 2H), 3.5 H, 25% de MeOH, pico 1<br>3.46-3.54 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 2.73-2.90 (m, 2H), 1.93-2.04 (m, 1H), 1.72 (m, 1H) | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA, pico 1       |
| 208   | 500MHz $d_4$ -MeOH | 8.84 (d, $J=1.30$ Hz, 1H), 8.09-8.18 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.37 (d, $J=8.30$ Hz, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.50-3.59 (m, 1H), 3.36-3.47 (m, 2H), 3.04 (dt, $J=2.60$ , 11.94 Hz, 1H), 2.72-2.87 (m, 2H), 1.91-2.04 (m, 1H), 1.56-1.69 (m, 1H)                                                                          | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA, pico 2       |
| 209   | 400MHz $d_6$ -DMSO | 8.56 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J=2.5$ , 8.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 2H), 7.25 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 5.47 - 5.34 (m, 2H), 3.55 (br dd, $J=3.2$ , 12.2 Hz, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 3.17 - 2.90 (m, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.79 (br dd, $J=3.4$ , 9.9 Hz, 1H), 1.64 - 1.45 (m, 2H)                         | --                    | --                                       |
| 210   | 400MHz $d_6$ -DMSO | 8.72 (d, $J=1.66$ Hz, 1H), 8.31 (br s, 2H), 8.02 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 7.57 (d, $J=7.77$ Hz, 1H), 7.27 (m, 3H), 5.54-5.61 (m, 2H), 3.70 (br dd, $J=2.80$ , 12.44 Hz, 1H), 3.48 (br s, 1H), 3.27-3.44 (m, 2H), 3.07-3.16 (m, 1H), 1.96-2.10 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 1H), 1.59-1.73 (m, 2H)                             | --                    | --                                       |

| Ej. # | Frec., Solvente                    | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 211   | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -<br>DMSO | 8.92 (br s, 3H), 8.55 (d, <i>J</i> =2.18 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> =2.49, 8.40 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> =8.40 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> =7.77 Hz, 1H), 7.28-7.44 (m, 3H), 5.64-5.78 (m, 2H), 4.88-5.10 (m, 1H), 4.18 (br d, <i>J</i> =12.65 Hz, 1H), 3.77 (br d, <i>J</i> =13.58 Hz, 1H), 3.54-3.63 (m, 1H), 3.43-3.53 (m, 1H), 3.21-3.42 (m, 1H), 2.26-2.37 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 1H)                                                                                   | --                    | --                                       |
| 212   | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -<br>DMSO | 9.12 (br s, 3H), 8.94 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> =8.19 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.19 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> =7.88 Hz, 1H), 7.25-7.39 (m, 3H), 5.72-5.93 (m, 2H), 4.03 (br d, <i>J</i> =12.75 Hz, 2H), 3.57-3.70 (m, 2H), 3.42 (br t, <i>J</i> =10.78 Hz, 1H), 2.53-2.62 (m, 1H), 2.23-2.38 (m, 1H)                                                                                                                                                                      | --                    | --                                       |
| 213   | 500MHz<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub>  | 8.57 (br s, 2H), 8.50-8.55 (m, 1H), 7.94-8.00 (m, 2H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> =8.30 Hz, 1H), 5.54 (d, <i>J</i> =7.66 Hz, 2H), 4.81 (dt, <i>J</i> =4.87, 9.11 Hz, 1H), 3.83-3.92 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.16 (br dd, <i>J</i> =10.19, 12.65 Hz, 1H), 3.06 (br t, <i>J</i> =11.74 Hz, 1H), 2.20 (br t, <i>J</i> =9.54 Hz, 1H), 1.76-1.88 (m, 1H)                                                                                                              | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA, pico 2       |
| 214   | 500MHz<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub>  | 8.66 (br s, 2H), 8.54 (d, <i>J</i> =2.21 Hz, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> =2.34, 8.43 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57-7.63 (m, <i>J</i> =8.30 Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, <i>J</i> =8.30 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =8.43 Hz, 1H), 5.49-5.62 (m, 2H), 4.79-4.99 (m, 1H), 3.95 (br d, <i>J</i> =12.98 Hz, 1H), 3.71-3.84 (m, 2H), 3.20 (br t, <i>J</i> =11.48 Hz, 1H), 3.07 (br t, <i>J</i> =11.81 Hz, 1H), 2.21 (br t, <i>J</i> =9.67 Hz, 1H), 1.80 (br t, <i>J</i> =9.93 Hz, 1H)            | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA, pico 2       |
| 215   | 500MHz<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub>  | 8.59 (br d, <i>J</i> =2.47 Hz, 3H), 7.86-7.91 (m, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> =7.91 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.02-7.09 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 2H), 5.86 (q, <i>J</i> =6.96 Hz, 1H), 4.76-4.99 (m, 1H), 3.65-3.76 (m, 2H), 3.37 (br s, 1H), 3.14-3.22 (m, 1H), 3.07 (br t, <i>J</i> =11.16 Hz, 1H), 2.19-2.27 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 1H), 1.86 (d, <i>J</i> =7.14 Hz, 3H)                                                                                           | B                     | Chiralpak IC, 20% de metanol, pico 1     |
| 216   | 500MHz<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub>  | 8.63 (d, <i>J</i> =1.95 Hz, 1H), 7.89 (br dd, <i>J</i> =1.88, 8.50 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> =7.92 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> =8.43 Hz, 1H), 7.07 (t, <i>J</i> =6.55 Hz, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 5.87 (q, <i>J</i> =7.01 Hz, 1H), 4.71-4.90 (m, 1H), 3.66-3.77 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.02-3.18 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 1H), 1.96-2.02 (m, 1H), 1.92 (d, <i>J</i> =7.14 Hz, 3H)                                                                        | B                     | Chiralpak IC, 20% de metanol, pico 2     |
| 217   | 500MHz<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub>  | 8.56 (d, <i>J</i> =2.34 Hz, 1H), 8.53 (br s, 2H), 7.90 (dd, <i>J</i> =2.47, 8.43 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> =7.59, 10.96 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> =8.43 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> =7.33, 10.83 Hz, 1H), 5.83 (q, <i>J</i> =7.09 Hz, 1H), 4.75-4.93 (m, 1H), 3.65 (br dd, <i>J</i> =4.48, 9.15 Hz, 2H), 3.29 (br d, <i>J</i> =11.94 Hz, 1H), 3.07-3.18 (m, 1H), 3.02 (br t, <i>J</i> =11.03 Hz, 1H), 2.16-2.24 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.83 (d, <i>J</i> =7.14 Hz, 3H) | B                     | Chiralpak OZ-H, 15% de metanol, pico 1   |

| Ej. # | Frec., Solvente    | Datos RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC               |
|-------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------|
| 218   | 500MHz DMSO- $d_6$ | 8.65 (br s, 2H), 8.62 (d, $J=2.34$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=2.47, 8.56$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=7.66, 11.03$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.56$ Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 1H), 5.87 (q, $J=7.09$ Hz, 1H), 4.80-4.97 (m, 1H), 3.62-3.79 (m, 2H), 3.16 (dd, $J=10.12, 11.94$ Hz, 1H), 3.03 (br t, $J=11.55$ Hz, 1H), 2.25 (br t, $J=9.41$ Hz, 1H), 1.94-2.03 (m, 1H), 1.91 (d, $J=7.27$ Hz, 3H)                 | B                     | Chiralcel OZ-H, 15% de metanol, pico 2                 |
| 219   | 500MHz DMSO- $d_6$ | 8.58 (br s, 1H), 8.58 (br s, 2H), 7.91 (dd, $J=2.47, 8.56$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.36$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.39$ Hz, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 5.84 (q, $J=7.09$ Hz, 1H), 4.73-4.97 (m, 1H), 3.68 (br dd, $J=4.09, 10.70$ Hz, 2H), 3.32 (br d, $J=11.42$ Hz, 1H), 3.10-3.21 (m, 1H), 3.05 (br t, $J=11.03$ Hz, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 1.86-1.93 (m, 1H), 1.83 (d, $J=7.14$ Hz, 3H)             | B                     | Regis Whelk-O s,s, 20% de metanol, pico 1              |
| 220   | 500MHz DMSO- $d_6$ | 8.64 (d, $J=2.46$ Hz, 1H), 8.56 (br s, 2H), 7.95 (dd, $J=2.47, 8.56$ Hz, 1H), 7.46-7.51 (m, $J=8.43$ Hz, 1H), 7.35-7.43 (m, $J=8.56$ Hz, 1H), 7.05-7.16 (m, 2H), 5.87 (q, $J=7.14$ Hz, 1H), 4.78-4.99 (m, 1H), 3.75 (br d, $J=12.20$ Hz, 2H), 3.37-3.59 (m, 1H), 3.13-3.21 (m, 1H), 3.07 (br t, $J=11.55$ Hz, 1H), 2.25 (br t, $J=9.34$ Hz, 1H), 1.95-2.04 (m, 1H), 1.92 (d, $J=7.14$ Hz, 3H) | B                     | Regis Whelk-O s,s, 20% de metanol, pico 3              |
| 221   | 500MHz DMSO- $d_6$ | 8.62 (br s, 1H), 8.60 (br s, 2H), 7.95 (dd, $J=2.47, 8.43$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=1.56$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.56$ Hz, 1H), 6.97-7.05 (m, 2H), 5.88 (q, $J=7.01$ Hz, 1H), 4.77-5.04 (m, 1H), 3.76 (br s, 3H), 3.57 (s, 1H), 3.44 (br d, $J=12.07$ Hz, 1H), 3.18-3.32 (m, 1H), 3.13 (br t, $J=11.16$ Hz, 1H), 2.23-2.32 (m, 1H), 1.92-2.01 (m, 1H), 1.89 (d, $J=7.01$ Hz, 3H)                    | B                     | Regis Whelk-O s,s, 20% methanol, peak 3                |
| 222   | 500MHz DMSO- $d_6$ | 8.62 (br d, $J=2.34$ Hz, 3H), 7.92 (dd, $J=2.47, 8.56$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (d, $J=8.56$ Hz, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 5.87 (q, $J=7.01$ Hz, 1H), 4.80-5.01 (m, 1H), 3.78 (br dd, $J=5.00, 11.87$ Hz, 2H), 3.44-3.53 (m, 1H), 3.20 (dd, $J=10.38, 12.07$ Hz, 1H), 3.10 (br t, $J=11.48$ Hz, 1H), 2.27 (br t, $J=9.41$ Hz, 1H), 1.95-2.04 (m, 1H), 1.92 (d, $J=7.14$ Hz, 3H)              | B                     | Regis Whelk-O s,s, 20% de metanol, pico 4              |
| 223   | 500MHz DMSO- $d_6$ | 9.00 (s, 1H), 8.63 (br s, 3H), 8.38 (dd, $J=1.69, 8.30$ Hz, 1H), 7.58-7.70 (m, 3H), 7.52 (d, $J=8.30$ Hz, 1H), 6.06 (q, $J=7.01$ Hz, 1H), 4.81-5.00 (m, 1H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.42 (br d, $J=11.68$ Hz, 1H), 3.24 (br dd, $J=9.80, 12.39$ Hz, 1H), 3.13 (br t, $J=11.16$ Hz, 1H), 2.23-2.32 (m, 1H), 1.94 (br d, $J=7.14$ Hz, 4H)                                        | B                     | Phenomenex Lux Cellulose-2, 20% de isopropanol, pico 1 |

| Ej. # | Frec., Solvente                    | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC               |
|-------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------|
| 224   | 500MHz DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> | 9.00 (s, 1H), 8.69-8.73 (m, 2H), 8.36 (dd, <i>J</i> =1.88, 8.24 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =8.30 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> =8.43 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> =8.43 Hz, 1H), 6.04 (q, <i>J</i> =6.96 Hz, 1H), 4.86-5.04 (m, 1H), 3.77 (br d, <i>J</i> =12.72 Hz, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.42 (br d, <i>J</i> =11.94 Hz, 1H), 3.26 (br dd, <i>J</i> =9.60, 12.59 Hz, 1H), 3.12 (br t, <i>J</i> =11.09 Hz, 1H), 2.25-2.34 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 4H)                                             | B                     | Phenomenex Lux Cellulose-2, 20% de isopropanol, pico 2 |
| 225   | 500MHz DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> | 8.98-9.02 (m, 1H), 8.62 (br d, <i>J</i> =3.24 Hz, 2H), 8.36 (dd, <i>J</i> =1.88, 8.24 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> =3.18, 8.24 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.17 Hz, 1H), 5.96 (q, <i>J</i> =6.96 Hz, 1H), 4.79-4.98 (m, 1H), 3.74-3.86 (m, 1H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.46 (br d, <i>J</i> =11.94 Hz, 1H), 3.14-3.26 (m, 1H), 3.09 (br t, <i>J</i> =12.00 Hz, 1H), 2.19-2.30 (m, 1H), 1.97 (br d, <i>J</i> =7.27 Hz, 4H)                                                                           | B                     | Phenomenex Lux Cellulose-2, 20% de isopropanol, pico 3 |
| 226   | 500MHz DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> | 8.92-8.96 (m, 1H), 8.58 (br s, 3H), 8.28 (dd, <i>J</i> =1.95, 8.30 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =8.30 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> =1.30, 8.43 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07-7.16 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.94 (q, <i>J</i> =6.92 Hz, 1H), 4.72-4.93 (m, 1H), 3.68-3.79 (m, 1H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.40 (br d, <i>J</i> =12.85 Hz, 1H), 3.15 (br t, <i>J</i> =11.35 Hz, 1H), 3.04 (br t, <i>J</i> =11.74 Hz, 1H), 2.20 (br t, <i>J</i> =9.54 Hz, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.91 (d, <i>J</i> =7.01 Hz, 3H) | B                     | Phenomenex Lux Cellulose-2, 20% de isopropanol, pico 4 |
| 227   | 500MHz DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> | 8.54 (br d, <i>J</i> =2.21 Hz, 1H), 8.52 (br s, 2H), 7.96 (dd, <i>J</i> =2.47, 8.43 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> =7.53, 10.90 Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 2H), 5.37-5.52 (m, 2H), 4.73-4.92 (m, 1H), 3.75-3.83 (m, 1H), 3.51-3.62 (m, 1H), 3.45 (br d, <i>J</i> =12.20 Hz, 1H), 3.12 (br dd, <i>J</i> =10.64, 12.33 Hz, 1H), 3.01 (br t, <i>J</i> =11.61 Hz, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 1.76-1.90 (m, 1H)                                                                                                             | B                     | ---                                                    |
| 228   | 500MHz DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> | 8.52 (br s, 2H), 8.49 (d, <i>J</i> =2.85 Hz, 1H), 7.76 (dt, <i>J</i> =2.98, 8.69 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> =7.40, 11.03 Hz, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> =6.74 Hz, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> =8.28 Hz, 1H), 5.38-5.51 (m, 2H), 4.73-4.95 (m, 1H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.47 (br d, <i>J</i> =12.98 Hz, 1H), 3.12 (dd, <i>J</i> =10.19, 12.52 Hz, 1H), 3.01 (br t, <i>J</i> =11.42 Hz, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 1H)                                                                                       | B                     | ---                                                    |
| 229   | 400MHz DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> | 8.80 (br s, 2H), 8.52 (d, <i>J</i> =2.38 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> =2.44, 8.45 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> =8.40 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> =2.13, 9.17 Hz, 1H), 6.95 (t, <i>J</i> =10.40 Hz, 1H), 5.45-5.58 (m, 2H), 3.76 (br d, <i>J</i> =12.02 Hz, 1H), 3.31-3.47 (m, 2H), 3.17-3.26 (m, 1H), 2.33 (m, 3H)                                                                                                                                                                                              | B                     | Regis Whelk-O s.s, 15% de metanol, pico 1              |
| 230   | 500MHz DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> | 8.87 (br s, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.97 (br d, <i>J</i> =8.17 Hz, 1H), 7.46 (br d, <i>J</i> =8.30 Hz, 1H), 6.95-7.04 (m, 2H), 5.41-5.63 (m, 2H), 3.95-4.06 (m, 1H), 3.77 (br d, <i>J</i> =12.20 Hz, 1H), 3.30-3.45 (m, 2H), 3.18 (br t, <i>J</i> =10.19 Hz, 1H), 2.19-2.35 (m, 1H)                                                                                                                                                                                                                               | B                     | Regis Whelk-O s.s, 15% de metanol, pico 2              |

| Ej. # | Frec., Solvente                | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC        |
|-------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|
| 231   | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -MeOH | 7.86 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> =8.04 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =7.79 Hz, 1H), 7.42 (t, <i>J</i> =7.66 Hz, 1H), 7.16-7.26 (m, 2H), 6.64 (br dd, <i>J</i> =1.82, 9.08 Hz, 1H), 6.27 (br t, <i>J</i> =8.69 Hz, 1H), 4.89-5.03 (m, 1H), 4.13-4.24 (m, 1H), 3.92-4.01 (m, 1H), 3.79-3.90 (m, 1H), 3.50-3.64 (m, 2H), 3.39-3.48 (m, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 2.97-3.08 (m, 1H), 2.70 (qd, <i>J</i> =9.45, 13.43 Hz, 1H), 2.52 (dt, <i>J</i> =4.67, 7.79 Hz, 1H), 2.17-2.34 (m, 1H) | B                     | Phenomenex Lux Cellulose-2, 30% de MeOH, Pico 1 |
| 232   | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -MeOH | 7.86 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> =8.04 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> =7.78 Hz, 1H), 7.40 (t, <i>J</i> =7.79 Hz, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 6.65 (br d, <i>J</i> =7.53 Hz, 1H), 6.27 (br t, <i>J</i> =9.08 Hz, 1H), 4.88-5.00 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 1H), 3.86-3.99 (m, 2H), 3.39-3.58 (m, 3H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.01-3.11 (m, 1H), 2.62-2.77 (m, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H), 2.10-2.27 (m, 1H)                                                                                         | B                     | Phenomenex Lux Cellulose-2, 30% de MeOH, Pico 2 |
| 233   | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -MeOH | 8.90 (d, <i>J</i> =1.30 Hz, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> =1.30 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =8.56 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> =2.08 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> =1.95, 8.43 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.38-3.51 (m, 2H), 3.28 (br d, <i>J</i> =3.37 Hz, 1H), 3.16-3.25 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 1H), 2.23-2.36 (m, 1H), 2.07-2.22 (m, 1H)                                                                                                                                                   | B                     | Chiralpak IC, 15% de MeOH, Pico 1               |
| 234   | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -MeOH | 8.91 (d, <i>J</i> =1.30 Hz, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> =1.04 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =1.82 Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.13-3.20 (m, 1H), 2.25-2.38 (m, 1H), 2.09-2.23 (m, 1H)                                                                                                                                                                                                       | B                     | Chiralpak IC, 15% de MeOH, Pico 2               |
| 235   | 600MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 8.30 (br d, <i>J</i> =7.79 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> =7.47, 11.21 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> =7.32, 10.74 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.39-4.46 (m, 1H), 3.84-3.93 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 2.93-3.05 (m, 2H), 2.79 (dd, <i>J</i> =8.72, 12.46 Hz, 1H), 2.06-2.17 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.10 (dd, <i>J</i> =1.87, 6.54 Hz, 6H)                                                                                                                                         | --                    | --                                              |
| 236   | 600MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 7.46 (dd, <i>J</i> =7.47, 11.21 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> =7.32, 10.74 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.33-4.47 (m, 1H), 4.27 (dt, <i>J</i> =4.67, 7.63 Hz, 2H), 3.89-3.99 (m, 2H), 3.34-3.40 (m, 2H), 2.95-3.06 (m, 2H), 2.80 (dd, <i>J</i> =8.25, 12.61 Hz, 1H), 2.26-2.34 (m, 2H), 2.06-2.18 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H)                                                                                                                                                          | --                    | --                                              |
| 237   | 600MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 7.44-7.52 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 1H), 5.02-5.12 (m, 2H), 4.32-4.47 (m, 1H), 3.55-3.86 (m, 2H), 3.18-3.55 (m, 5H), 2.93-3.07 (m, 2H), 2.74-2.84 (m, 1H), 2.03-2.17 (m, 1H), 1.71-1.84 (m, 1H), 1.01-1.36 (m, 6H) (mezcla de 2 diastereómeros/rotámeros)                                                                                                                                                                                                                        | ---                   | ---                                             |
| 238   | 600MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 7.53 (dd, <i>J</i> =7.47, 11.21 Hz, 1H), 7.09-7.20 (m, 1H), 5.28 (t, <i>J</i> =9.96 Hz, 1H), 4.30-4.48 (m, 1H), 3.56-3.64 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 1H), 3.30-3.42 (m, 2H), 2.97-3.09 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.76-2.85 (m, 1H), 2.54-2.59 (m, 1H), 2.27-2.37 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 1H), 1.76-1.93 (m, 1H)                                                                                                                                                                       | --                    | --                                              |

| Ej. # | Frec., Solvente                | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC             |
|-------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------|
| 239   | 600MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 7.45-7.54 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.27 (dt, <i>J</i> =0.93, 7.32 Hz, 1H), 5.21-5.32 (m, 1H), 4.32-4.50 (m, 1H), 4.08-4.20 (m, 1H), 3.61-3.68 (m, 1H), 3.29-3.39 (m, 2H), 2.97-3.11 (m, 2H), 2.73-2.90 (m, 1H), 2.51-2.63 (m, 1H), 2.07-2.32 (m, 4H), 1.82-1.92 (m, 1H)                                                                                                                            | ---                   | ---                                                  |
| 240   | 600MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 7.76-7.81 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 1H), 5.59 (dd, <i>J</i> =9.65, 11.21 Hz, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.06 (br t, <i>J</i> =9.19 Hz, 1H), 3.92-4.00 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.01-3.09 (m, 2H), 2.82 (ddd, <i>J</i> =8.88, 12.69, 14.87 Hz, 1H), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H)                                                         | --                    | ---                                                  |
| 241   | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -MeOH | 8.51 (s, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> =0.78 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 5.57-5.68 (m, 2H), 4.77-4.95 (m, 1H), 4.23-4.32 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 2H), 2.34-2.44 (m, 1H), 2.01-2.15 (m, 1H)                                                                                                                                                                | B                     | Chiralcel OJ-H, 15% de MeOH<br>Pico 2                |
| 242   | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -MeOH | 8.52 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.66-7.74 (m, 2H), 5.54-5.67 (m, 2H), 4.77-4.93 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 4.01 (br d, <i>J</i> =12.98 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 2H), 2.32-2.46 (m, 1H), 1.98-2.14 (m, 1H)                                                                                                                                                                                    | B                     | Chiralcel OJ-H, 15% de MeOH<br>Pico 1                |
| 243   | 600MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 8.82 (br d, <i>J</i> =3.89 Hz, 2H), 8.73 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> =1.04 Hz, 1H), 7.86-7.90 (m, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.56-7.63 (m, 1H), 5.58-5.72 (m, 2H), 4.87-5.04 (m, 1H), 3.94-4.03 (m, 1H), 3.57-3.64 (m, 2H), 3.31 (dd, <i>J</i> =10.12, 12.98 Hz, 1H), 3.16 (br t, <i>J</i> =11.42 Hz, 1H), 2.20-2.32 (m, 1H), 1.79-1.96 (m, 1H)                                                           | B                     | Chiralpak AD-H, 20% de MeOH<br>Pico 1                |
| 244   | 600MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 8.73 (br d, <i>J</i> =4.15 Hz, 3H), 8.71 (d, <i>J</i> =1.56 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =1.30 Hz, 1H), 7.83-7.91 (m, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> =1.43, 8.17 Hz, 1H), 7.51-7.60 (m, 1H), 7.37-7.51 (m, 1H), 5.55-5.73 (m, 2H), 4.81-5.03 (m, 1H), 3.85-3.96 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 1H), 3.25 (dd, <i>J</i> =9.86, 12.98 Hz, 1H), 3.11 (br t, <i>J</i> =11.42 Hz, 1H), 2.20-2.31 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 1H) | B                     | Chiralpak AD-H, 20% de MeOH<br>Pico 2                |
| 245   | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -MeOH | 7.36 (dd, <i>J</i> =7.27, 10.64 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> =7.01, 10.12 Hz, 1H), 5.39 (t, <i>J</i> =9.99 Hz, 1H), 4.34-4.52 (m, 1H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.48 (br dd, <i>J</i> =3.76, 7.14 Hz, 2H), 3.08-3.20 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.95 (dd, <i>J</i> =8.95, 12.33 Hz, 1H), 2.64-2.74 (m, 1H), 2.46 (qd, <i>J</i> =9.81, 12.88 Hz, 1H), 2.18-2.29 (m, 1H), 1.92-2.03 (m, 1H)                        | F                     | Chiralpak IC, 25% de MeOH, con 0.2% de DEA<br>Pico 1 |



| Ej. # | Frec., Solvente                | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC               |
|-------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------|
| 246   | 500MHz<br>d <sub>2</sub> -MeOH | 7.36 (dd, <i>J</i> =7.27, 10.64 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> =7.01, 10.12 Hz, 1H), 5.39 (t, <i>J</i> =9.99 Hz, 1H), 4.36-4.52 (m, 1H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.58-3.65 (m, 1H), 3.52-3.58 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.11-3.20 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.93 (dd, <i>J</i> =8.56, 12.46 Hz, 1H), 2.61-2.71 (m, 1H), 2.45 (qd, <i>J</i> =9.74, 13.07 Hz, 1H), 2.18-2.29 (m, 1H), 1.92-2.04 (m, 1H)                       | F                     | Chiralpak IC, 25% de MeOH, con 0.2% de DEA<br>Pico 2   |
| 247   | 500MHz<br>d <sub>2</sub> -MeOH | 7.78 (d, <i>J</i> =9.08 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> =9.08 Hz, 2H), 7.40 (dd, <i>J</i> =7.27, 10.64 Hz, 1H), 7.21 (br dd, <i>J</i> =6.88, 10.25 Hz, 1H), 5.63 (dd, <i>J</i> =9.47, 11.03 Hz, 1H), 4.37-4.55 (m, 1H), 4.06-4.20 (m, 2H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.14-3.23 (m, 2H), 2.96 (dd, <i>J</i> =8.82, 12.20 Hz, 1H), 2.75-2.84 (m, 1H), 2.58-2.73 (m, 1H), 2.19-2.33 (m, 1H), 1.92-2.06 (m, 1H) | F                     | Chiralcel OD-H, 30% de MeOH, con 0.2% de DEA<br>Pico 1 |
| 248   | 500MHz<br>d <sub>2</sub> -MeOH | 7.77 (d, <i>J</i> =8.82 Hz, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.40 (dd, <i>J</i> =7.27, 10.64 Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 5.59-5.67 (m, 1H), 4.37-4.54 (m, 1H), 4.06-4.20 (m, 2H), 3.48-3.56 (m, 2H), 3.12-3.21 (m, 2H), 2.95-3.07 (m, 1H), 2.78-2.87 (m, 1H), 2.62-2.72 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 1H), 1.94-2.06 (m, 1H)                                                                                                       | F                     | Chiralcel OD-H, 30% de MeOH, con 0.2% de DEA<br>Pico 2 |
| 249   | DMSO-d <sub>6</sub>            | 9.09 (d, <i>J</i> =1.48 Hz, 1H), 8.96 (d, <i>J</i> =1.40 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> =1.48 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.50 Hz, 1H), 5.66-5.76 (m, 2H), 4.39-4.37 (m, 1H), 3.39-3.49 (m, 2H), 3.06-3.17 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 2H), 2.00-2.14 (m, 2H), 1.67-1.83 (m, 1H)                                                                                                           | B                     | SFC:<br>Chiralpak AD-H, 30% de metanol.                |
| 250   | DMSO-d <sub>6</sub>            | 9.08 (d, <i>J</i> =1.40 Hz, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> =1.40 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =1.48 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =8.36 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> =8.21 Hz, 1H), 5.67-5.76 (m, 2H), 4.38-4.34 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.02-3.12 (m, 1H), 2.79-2.98 (m, 2H), 2.00-2.16 (m, 1H), 1.68-1.79 (m, 1H)                                                                                                           | B                     | SFC:<br>Chiralpak AD-H, 25% de metanol                 |
| 251   | DMSO-d <sub>6</sub>            | 9.10 (d, <i>J</i> =1.40 Hz, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> =1.32 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> =2.18, 9.26 Hz, 1H), 6.89 (t, <i>J</i> =10.46 Hz, 1H), 5.63-5.70 (m, 2H), 4.26-4.31 (m, 1H), 3.37-3.51 (m, 2H), 3.03-3.12 (m, 1H), 2.92-3.01 (m, 1H), 2.79-2.91 (m, 1H), 1.99-2.17 (m, 1H), 1.70-1.84 (m, 1H)                                                                                                                 | B                     | SFC:<br>Chiralpak AD-H, 30% de metanol                 |
| 252   | DMSO-d <sub>6</sub>            | 9.02-9.15 (m, 1H), 8.93-8.98 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> =8.96 Hz, 1H), 6.82-6.94 (m, 1H), 5.61-5.70 (m, 2H), 4.34 (dt, <i>J</i> =4.28, 8.25 Hz, 1H), 3.37-3.44 (m, 1H), 3.03-3.10 (m, 1H), 2.87-2.886 (m, 2H), 2.32-2.47 (m, 1H), 2.02-2.18 (m, 1H), 1.69-1.83 (m, 1H)                                                                                                                                             | B                     | SFC:<br>Chiralpak AD-H, 25% de metanol                 |

| Ej. # | Frec., Solvente     | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC                                                 |
|-------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 253   | DMSO-d <sub>6</sub> | 10.99-11.51 (m, 1H), 8.46-8.48 (m, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 6.84-6.95 (m, 2H), 4.09-4.26 (m, 1H), 3.88-4.08 (m, 1H), 3.74-3.82 (m, 2H), 2.80-3.00 (m, 2H), 2.58-2.67 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 3H), 1.93-2.00 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 1H), 1.47-1.55 (m, 2H)                                                                                           | --                    | --                                                                                       |
| 254   | DMSO-d <sub>6</sub> | 8.48-8.64 (s, 1H), 7.83-7.99 (m, 1H), 7.43-7.58 (m, 1H), 7.26 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.01-7.20 (m, 2H), 6.89 (br dd, J=3.05, 5.51 Hz, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.01 (br d, J=12.20 Hz, 1H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.55-3.69 (m, 1H), 2.82-3.04 (m, 2H), 2.58-2.66 (m, 1H), 2.35-2.47 (m, 1H), 2.25 (s, 2H), 1.95 (br s, 1H), 1.80 (br dd, J=3.18, 6.16 Hz, 1H), 1.44-1.63 (m, 1H)                   | --                    | --                                                                                       |
| 255   | DMSO-d <sub>6</sub> | 9.04 (d, J=2.02 Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.16 Hz, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.05 (t, J=7.59 Hz, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 5.81-5.87 (m, 1H), 3.37-3.48 (m, 1H), 2.85-2.94 (m, 2H), 2.52-2.69 (m, 3H), 2.37-2.47 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.85-1.95 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 1H), 1.59-1.69 (m, 1H), 1.14-1.26 (m, 1H)                                                                                | B                     | SFC: Chiralpak IC, 25% de metanol                                                        |
| 256   | DMSO-d <sub>6</sub> | 9.04 (d, J=1.48 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.18 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.80 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.07 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J=1.87, 6.46, 8.02 Hz, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 5.80-5.88 (m, 1H), 3.38-3.50 (m, 2H), 3.21-3.28 (m, 1H), 2.82-2.94 (m, 1H), 2.67 (dd, J=9.07, 11.64 Hz, 1H), 2.51-2.62 (m, 2H), 2.25 (s, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.91 (d, J=7.16 Hz, 4H), 1.62-1.80 (m, 2H), 1.18-1.28 (m, 1H) | B                     | SFC: Chiralpak IC, 25% de metanol                                                        |
| 257   | DMSO-d <sub>6</sub> | 8.92 (s, 2H), 7.15 (dd, J=2.18, 9.34 Hz, 1H), 6.86 (t, J=10.48 Hz, 1H), 5.51-5.60 (m, 2H), 4.298-4.44 (m, 1H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.02-3.10 (m, 1H), 2.88-2.97 (m, 1H), 2.81 (dd, J=8.45, 12.57 Hz, 1H), 2.04-2.12 (m, 1H), 1.66-1.82 (m, 1H)                                                                                                                                           | B                     | SFC/MS con MeOH como cosolvente en 10% de Columna isocrática: 4-Etilpiridina 21.2x150 mm |
| 258   | DMSO-d <sub>6</sub> | 8.92 (s, 2H), 7.06 (dd, J=2.26, 8.88 Hz, 1H), 6.95 (dt, J=2.18, 10.63 Hz, 1H), 5.50-5.57 (m, 2H), 4.26-4.43 (m, 1H), 3.25-3.42 (m, 1H), 2.93-3.09 (m, 2H), 2.86 (br s, 1H), 2.76 (br dd, J=8.60, 12.34 Hz, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 1.62-1.73 (m, 1H)                                                                                                                                    | B                     | SFC/MS con MeOH como cosolvente en 10% de Columna isocrática: 4-Etilpiridina 21.2x150 mm |

| Ej. # | Frec., Solvente     | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Estado de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|
| 259   | DMSO-d <sub>6</sub> | 7.85 (d, <i>J</i> =0.78 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> =8.49 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> =7.43, 11.17 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> =7.08, 8.41 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> =7.32, 10.67 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> =6.70 Hz, 1H), 5.59-5.66 (m, 2H), 4.27-4.41 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.42-3.59 (m, 1H), 2.99-3.12 (m, 1H), 2.89-2.98 (m, 1H), 2.83 (dd, <i>J</i> =8.68, 12.57 Hz, 1H), 2.29-2.47 (m, 1H), 1.94-2.11 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 1H)                                                         | --                   | --                                       |
| 260   | DMSO-d <sub>6</sub> | 8.97 (dd, <i>J</i> =1.56, 4.20 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> =8.49 Hz, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> =7.95 Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> =7.47, 11.13 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> =7.32, 10.67 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> =7.19 Hz, 1H), 5.79-5.86 (m, 2H), 4.27-4.40 (m, 1H), 3.37-3.52 (m, 2H), 3.01-3.10 (m, 1H), 2.89-2.99 (m, 1H), 2.83 (dd, <i>J</i> =8.49, 12.53 Hz, 1H), 2.02 (dddd, <i>J</i> =4.28, 8.60, 12.62, 16.77 Hz, 1H), 1.67-1.83 (m, 1H) | --                   | --                                       |
| 261   | DMSO-d <sub>6</sub> | 8.91 (dd, <i>J</i> =1.71, 4.13 Hz, 1H), 8.40 (dd, <i>J</i> =1.48, 8.25 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =8.10 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> =7.16 Hz, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> =7.71 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> =4.17, 8.21 Hz, 1H), 7.37-7.52 (m, 2H), 6.75 (q, <i>J</i> =7.19 Hz, 1H), 4.33-4.41 (m, 1H), 3.35-3.46 (m, 2H), 2.96-3.09 (m, 2H), 2.72 (dd, <i>J</i> =8.76, 12.34 Hz, 1H), 2.52-2.56 (m, 1H), 1.97-2.10 (m, 4H), 1.63-1.79 (m, 1H)                                                           | B                    | SFC:<br>Chiralpak IC,<br>20% de metanol. |
| 262   | DMSO-d <sub>6</sub> | 8.91 (dd, <i>J</i> =1.71, 4.13 Hz, 1H), 8.39 (dd, <i>J</i> =1.56, 8.25 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> =7.16 Hz, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> =7.71 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> =4.13, 8.25 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> =7.63, 11.13 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> =7.36, 11.25 Hz, 1H), 6.73 (q, <i>J</i> =7.14 Hz, 1H), 4.28-4.36 (m, 1H), 3.36-3.46 (m, 1H), 3.14-3.28 (m, 2H), 2.83-2.97 (m, 2H), 2.52-2.55 (m, 1H), 2.38 (br s, 1H), 1.91-2.05 (m, 4H), 1.68-1.85 (m, 1H) | B                    | SFC:<br>Chiralpak IC,<br>20% de metanol. |
| 263   | DMSO-d <sub>6</sub> | 7.92 (t, <i>J</i> =1.71 Hz, 1H), 7.84 (td, <i>J</i> =1.31, 7.65 Hz, 1H), 7.51-7.59 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.29-4.50 (m, 1H), 3.36-3.49 (m, 3H), 2.99-3.13 (m, 1H), 2.87 (dd, <i>J</i> =8.37, 12.57 Hz, 1H), 2.04-2.20 (m, 1H), 1.77-1.92 (m, 1H)                                                                                                                                                                                                                                     | --                   | --                                       |
| 264   | DMSO-d <sub>6</sub> | 8.06 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> =9.20 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> =7.59, 10.47 Hz, 1H), 6.99 (t, <i>J</i> =7.59 Hz, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> =7.30 Hz, 1H), 5.98 (d, <i>J</i> =17.36 Hz, 1H), 5.91 (d, <i>J</i> =17.36 Hz, 1H), 4.36-4.45 (m, 1H), 4.31-4.35 (m, 3H), 3.40-3.57 (m, 2H), 3.08-3.13 (m, 1H), 2.90-2.97 (m, 1H), 2.86 (dd, <i>J</i> =8.14, 12.37 Hz, 1H), 2.54-2.66 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 1.67-1.83 (m, 1H)                                     | --                   | --                                       |

| Ej. # | Frec., Solvente     | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC                                                                                      |
|-------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 265   | DMSO-d <sub>6</sub> | 7.47-7.56 (m, 3H), 7.42 (dd, <i>J</i> =7.67, 8.52 Hz, 1H), 6.75 (dd, <i>J</i> =7.24, 10.82 Hz, 1H), 5.50-5.56 (m, 2H), 4.29-4.47 (m, 1H), 3.40-3.51 (m, 1H), 3.35-3.40 (m, 1H), 3.01-3.14 (m, 1H), 2.91-3.01 (m, 1H), 2.82 (dd, <i>J</i> =8.76, 12.42 Hz, 1H), 2.08-2.17 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 1H)                                                                                                                                                                        | ---                   | ---                                                                                                                           |
| 266   | DMSO-d <sub>6</sub> | 7.37-7.41 (m, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =7.38 Hz, 1H), 7.07 (t, <i>J</i> =6.39 Hz, 2H), 4.62-4.71 (m, 2H), 4.25 (t, <i>J</i> =7.63 Hz, 2H), 3.89-3.97 (m, 2H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.23-3.29 (m, 1H), 2.83-2.91 (m, 1H), 2.52-2.65 (m, 1H), 2.25-2.32 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.21-1.33 (m, 1H)                                                                                                                                      | ---                   | ---                                                                                                                           |
| 267   | DMSO-d <sub>6</sub> | 9.53 (br s, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> =1.63 Hz, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> =8.66 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =8.47 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> =2.22, 9.07 Hz, 1H), 6.88 (t, <i>J</i> =10.52 Hz, 1H), 5.82-5.96 (m, 1H), 4.02 (br dd, <i>J</i> =3.93, 7.90 Hz, 2H), 3.61-3.79 (m, 1H), 3.57 (br s, 1H), 3.50 (br dd, <i>J</i> =4.09, 12.42 Hz, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.13-3.26 (m, 1H), 3.09 (br d, <i>J</i> =12.77 Hz, 1H), 2.51-2.66 (m, 2H), 1.97 (br s, 2H), 1.84-1.93 (m, 3H) | B                     | SFC:<br>Chiralpak IC, 15% de metanol (purificación inicial).<br>Chiralpak AD-H, 10% de metanol (reproceso de fracción A).-    |
| 268   | DMSO-d <sub>6</sub> | 9.46 (br s, 1H), 8.93-9.04 (m, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> =8.76 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =8.51 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> =2.18, 9.03 Hz, 1H), 6.89 (t, <i>J</i> =10.51 Hz, 1H), 5.85-5.96 (m, 1H), 3.92-4.07 (m, 2H), 3.83 (br s, 2H), 3.55-3.79 (m, 1H), 3.50 (br dd, <i>J</i> =4.13, 12.46 Hz, 1H), 3.25-3.33 (m, 1H), 3.13-3.25 (m, 1H), 3.09 (br d, <i>J</i> =12.53 Hz, 1H), 2.51-2.56 (m, 2H), 1.96 (br s, 2H), 1.83-1.92 (m, 3H)                                     | B                     | SFC:<br>Chiralpak IC, 15% de metanol (purificación inicial).<br>Chiralpak AD-H, 10% de metanol (reproceso de fracción A).     |
| 269   | DMSO-d <sub>6</sub> | 9.44 (br s, 1H), 8.94-8.99 (m, 1H), 8.30-8.35 (m, 1H), 7.49-7.56 (m, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> =2.26, 9.03 Hz, 1H), 6.89 (t, <i>J</i> =10.49 Hz, 1H), 5.86-5.94 (m, 1H), 3.95-4.09 (m, 2H), 3.71-3.80 (m, 2H), 3.57-3.69 (m, 1H), 3.50 (br dd, <i>J</i> =4.09, 12.26 Hz, 1H), 3.12-3.26 (m, 2H), 3.09 (br d, <i>J</i> =12.77 Hz, 1H), 2.51-2.62 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 1H), 1.85-1.91 (m, 3H)                                                                                | B                     | SFC:<br>Chiralpak IC, 15% de metanol (purificación inicial). -<br>Lux-Cellulose-2, 15% de metanol (reproceso de fracción B).- |

| Ej. # | Frec., Solvente     | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC                                                                                     |
|-------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 270   | DMSO-d <sub>6</sub> | 9.45 (br s, 1H), 8.97 (d, J=1.48 Hz, 1H), 8.29-8.36 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 1H), 7.23 (dd, J=2.18, 9.03 Hz, 1H), 6.89 (t, J=10.48 Hz, 1H), 5.85-5.94 (m, 1H), 3.97-4.07 (m, 2H), 3.71-3.80 (m, 2H), 3.57-3.69 (m, 1H), 3.29 (br s, 1H), 3.12-3.26 (m, 1H), 3.09 (br d, J=12.53 Hz, 1H), 2.52-2.55 (m, 2H), 1.96-2.06 (m, 1H), 1.94 (br s, 1H), 1.83-1.91 (m, 3H)                                        | B                     | SFC:<br>Chiralpak IC, 15% de metanol (purificación inicial). – Lux-Cellulose-2, 15% de metanol (reproceso de fracción B),    |
| 271   | DMSO-d <sub>6</sub> | 9.32 (br s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.32-8.37 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 6.99 (dt, J=2.06, 10.53 Hz, 1H), 6.79 (dd, J=1.99, 8.99 Hz, 1H), 5.92 (q, J=7.16 Hz, 1H), 3.95-4.10 (m, 2H), 3.81 (br d, J=9.50 Hz, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), .61-3.69 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 2H), 3.07-3.17 (m, 1H), 2.52-2.55 (m, 2H), 1.87-1.99 (m, 3H)                                                                       | B                     | SFC:<br>Chiralpak IC, 15% de metanol (purificación inicial). – Chiralcel OZ-H, 25% de metanol (reproceso de fracción C), -   |
| 272   | DMSO-d <sub>6</sub> | 9.33 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.35 (br d, J=8.17 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.25 Hz, 1H), 6.97-7.10 (m, 1H), 6.79 (br d, J=8.88 Hz, 1H), 5.89-5.98 (m, 1H), 3.99-4.07 (m, 2H), 3.78-3.84 (m, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.64 (br t, J=11.29 Hz, 1H), 3.41-3.53 (m, 1H), 3.24 (br s, 1H), 3.07-3.17 (m, 1H), 2.54 (s, 2H), 1.86-1.99 (m, 5H)                                                                  | B                     | SFC:<br>Chiralpak IC, 15% de metanol (purificación inicial). – Regis Whelk-O s.s, 20% de metanol (reproceso de picos C1-C3), |
| 273   | DMSO-d <sub>6</sub> | 9.33 (br s, 1H), 8.90 (br d, J=18.92 Hz, 1H), 8.32-8.37 (m, 1H), 7.57 (dd, J=6.89, 7.67 Hz, 1H), 6.99 (t, J=10.22 Hz, 1H), 6.79 (br d, J=8.95 Hz, 1H), 5.87-5.94 (m, 1H), 3.97-4.09 (m, 2H), 3.81 (br d, J=8.95 Hz, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.61-3.69 (m, 1H), 3.57-3.69 (m, 1H), 3.29 (br s, 1H), 3.15 (br d, J=14.09 Hz, 1H), 2.52-2.56 (m, 2H), 2.00 (br d, J=5.99 Hz, 1H), 1.92 (d, J=7.16 Hz, 4H) | B                     | SFC:<br>Chiralpak IC, 15% de metanol (purificación inicial). – Regis Whelk-O s.s, 30% de metanol (reproceso de fracción D),  |

| Ej. # | Frec., Solvente     | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC                                                                                  |
|-------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 274   | DMSO-d <sub>6</sub> | 9.33 (br s, 1H), 8.80-8.96 (m, 1H), 8.32-8.37 (m, 1H), 7.57 (t, J=7.49 Hz, 1H), 6.99 (dt, J=2.02, 10.51 Hz, 1H), 6.79 (br d, J=9.03 Hz, 1H), 5.87-5.94 (m, 1H), 3.96-4.08 (m, 2H), 3.80 (br s, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.55-3.69 (m, 1H), 3.40-3.53 (m, 1H), 3.15 (br d, J=14.17 Hz, 1H), 3.10 (br d, J=13.39 Hz, 1H), 2.51-2.55 (m, 2H), 1.92 (d, J=7.16 Hz, 5H) | B                     | SFC: Chiralpak IC, 15% de metanol (purificación inicial). — Regis Wheelk-O s.s, 30% de metanol (reproceso de fracción D). |
| 275   | DMSO-d <sub>6</sub> | 8.27 (br d, J=7.21 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=7.47, 11.21 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=7.32, 10.67 Hz, 1H), 4.62-4.69 (m, 2H), 4.32-4.44 (m, 2H), 3.33-3.50 (m, 1H), 3.17 (br s, 1H), 2.96-3.11 (m, 2H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.66 (d, J=4.59 Hz, 3H), 2.07-2.15 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 1H)                                                                                       | —                     | —                                                                                                                         |
| 276   | DMSO-d <sub>6</sub> | 7.46 (t, J=9.25 Hz, 1H), 7.40 (t, J=8.98 Hz, 1H), 4.98-5.07 (m, 2H), 4.35-4.47 (m, 1 H), 3.63-3.73 (m, 2H), 3.56-3.62 (m, 4H), 3.38-3.54 (m, 2H), 3.22-3.37 (m, 2H), 3.17 (br s, 1H), 2.94-3.10 (m, 1H), 2.80 (dd, J=8.14, 12.57 Hz, 1H), 2.06-2.17 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 1H)                                                                                    | —                     | —                                                                                                                         |
| 277   | DMSO-d <sub>6</sub> | 7.46 (dd, J=7.47, 11.13 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=7.32, 10.74 Hz, 1H), 4.84-4.94 (m, 2H), 4.35-4.44 (m, 1H), 3.51-3.66 (m, 2H), 3.23-3.41 (m, 2H), 2.94-3.11 (m, 4H), 2.80 (dd, J=8.21, 12.57 Hz, 2H), 2.29-2.47 (m, 1H), 2.02-2.18 (m, 2H), 1.96 (quin, J=6.83 Hz, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H)                                                                             | —                     | —                                                                                                                         |
| 278   | DMSO-d <sub>6</sub> | 7.46 (dd, J=7.47, 11.21 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=7.36, 10.78 Hz, 1H), 4.93-5.02 (m, 2H), 4.32-4.44 (m, 1H), 3.24-3.42 (m, 1H), 3.17 (br s, 1H), 3.11 (s, 6H), 2.94-3.06 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.79 (dd, J=8.21, 12.65 Hz, 1H), 2.05-2.16 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 1H)                                                                                                  | —                     | —                                                                                                                         |
| 279   | DMSO-d <sub>6</sub> | 7.53 (dd, J=7.55, 11.13 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=7.43, 11.09 Hz, 1H), 5.51 (q, J=6.98 Hz, 1H), 4.39-4.47 (dt, J=4.13, 7.94 Hz, 1H), 3.07-3.26 (m, 3H), 2.72-2.81 (m, 7H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.10-2.28 (m, 1H), 1.71-1.86 (m, 1H), 1.61 (d, J=7.01 Hz, 3H)                                                                                                            | B                     | SFC: Columna analítica Chiralpak IC, 15% de metanol con 0.2% de DEA                                                       |
| 280   | DMSO-d <sub>6</sub> | 7.53 (dd, J=7.55, 11.13 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=7.43, 11.09 Hz, 1H), 5.51 (q, J=6.98 Hz, 1H), 4.39-4.47 (dt, J=4.13, 7.94 Hz, 1H), 3.07-3.26 (m, 3H), 2.72-2.81 (m, 7H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.10-2.28 (m, 1H), 1.71-1.86 (m, 1H), 1.61 (d, J=7.01 Hz, 3H)                                                                                                            | B                     | SFC: Columna analítica Chiralpak IC, 15% de metanol con 0.2% de DEA                                                       |

| Ej. # | Frec., Solvente     | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC              |
|-------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------|
| 281   | DMSO-d <sub>6</sub> | 7.46 (dd, <i>J</i> =7.47, 11.21 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> =7.36, 10.78 Hz, 1H), 4.99 (d, <i>J</i> =2.34 Hz, 2H), 4.31-4.39 (m, 1H), 3.40-3.54 (m, 3H), 3.19-3.29 (m, 1H), 2.93-3.04 (m, 2H), 2.78 (dd, <i>J</i> =8.25, 12.53 Hz, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 1.71-1.83 (m, 3H), 1.54-1.66 (m, 4H), 1.40-1.53 (m, 2H)                                                                                     | --                    | --                                                    |
| 282   | DMSO-d <sub>6</sub> | 8.31-8.41 (m, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> =7.47, 11.21 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> =7.28, 10.70 Hz, 1H), 4.61-4.68 (m, 2H), 4.32-4.47 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.11-3.28 (m, 2H), 2.95-3.08 (m, 2H), 2.80 (dd, <i>J</i> =8.68, 12.65 Hz, 1H), 2.03-2.18 (m, 1H), 1.99 (br s, 1H), 1.56-1.91 (m, 1H), 1.06 (t, <i>J</i> =7.24 Hz, 3H)                                                                    | --                    | --                                                    |
| 283   | DMSO-d <sub>6</sub> | 8.94 (s, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> =1.09 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =8.39 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.39 Hz, 1H), 5.54-5.62 (m, 2H), 4.44-4.57 (m, 1H), 3.45-3.56 (m, 2H), 3.07-3.13 (m, 1H), 2.81 (dd, <i>J</i> =8.56, 12.92 Hz, 1H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.95-2.10 (m, 1H), 1.70-1.82 (m, 1H)                                                                                            | B                     | SFC: Columna analítica Chiralpak AD-H, 30% de metanol |
| 284   | DMSO-d <sub>6</sub> | 8.94 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> =1.01 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> =1.56, 8.25 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> =8.25 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.42-4.57 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.04-3.11 (m, 1H), 2.79 (dd, <i>J</i> =8.52, 12.81 Hz, 1H), 2.52-2.65 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.95-2.11 (m, 1H), 1.71-1.84 (m, 1H)                                                                       | B                     | SFC: Columna analítica Chiralpak AD-H, 30% de metanol |
| 285   | DMSO-d <sub>6</sub> | 7.42 (d, <i>J</i> =8.49 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> =2.02 Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 4.73-4.80 (m, 2H), 4.57-4.69 (m, 1H), 3.95 (t, <i>J</i> =7.71 Hz, 2H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.31-3.44 (m, 2H), 3.28 (br s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.99-3.10 (m, 1H), 2.95 (br dd, <i>J</i> =9.34, 12.61 Hz, 1H), 2.25-2.32 (m, 2H), 2.06-2.23 (m, 1H), 1.72-1.89 (m, 1H)                                                | B                     | SFC: Columna analítica Chiralpak IC, 45% de metanol.  |
| 286   | DMSO-d <sub>6</sub> | 7.47 (d, <i>J</i> =1.95 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> =8.49 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> =1.95, 8.49 Hz, 1H), 4.72-4.79 (m, 2H), 4.58-4.70 (dt, <i>J</i> =4.59, 8.68 Hz, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 3.94 (t, <i>J</i> =7.71 Hz, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.31-3.47 (m, 2H), 3.28 (br s, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.01-3.12 (m, 1H), 2.96 (br dd, <i>J</i> =9.23, 12.65 Hz, 2H), 2.13-2.31 (m, 1H), 1.79-1.89 (m, 1H) | B                     | SFC: Columna analítica Chiralpak IC, 45% de metanol.  |
| 287   | DMSO-d <sub>6</sub> | 7.77 (d, <i>J</i> =1.01 Hz, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 4.74-4.86 (m, 3H), 4.25-4.36 (m, 2H), 3.96 (t, <i>J</i> =7.71 Hz, 2H), 3.12-3.29 (m, 3H), 3.01-3.09 (m, 2H), 2.30 (quin, <i>J</i> =7.69 Hz, 2H), 2.01-2.08 (m, 1H), 1.80-1.99 (m, 1H)                                                                                                                                                              | B                     | SFC: Columna analítica Chiralpak IC, 35% de metanol   |
| 288   | DMSO-d <sub>6</sub> | 7.86-7.92 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 1H), 4.74-4.86 (m, 3H), 4.25-4.36 (m, 2H), 3.96 (t, <i>J</i> =7.71 Hz, 2H), 3.12-3.29 (m, 3H), 3.01-3.09 (m, 2H), 2.30 (quin, <i>J</i> =7.69 Hz, 2H), 2.01-2.08 (m, 1H), 1.80-1.99 (m, 1H)                                                                                                                                                         | B                     | SFC: Columna analítica Chiralpak IC, 35% de metanol   |

| Ej. # | Frec., Solvente            | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Estado de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC          |
|-------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------|
| 289   | DMSO-d <sub>6</sub>        | 8.92 (s, 2H), 7.42 (dd, J=4.87, 8.68 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=2.49, 9.26 Hz, 1H), 6.92 (ddd, J=2.57, 8.68, 10.08 Hz, 1H), 5.47-5.56 (m, 2H), 4.26-4.42 (m, 1H), 3.35-3.49 (m, 2H), 2.93-3.03 (m, 1H), 2.82-2.92 (m, 1H), 2.74 (dd, J=8.60, 12.42 Hz, 1H), 1.97-2.12 (m, 1H), 1.64-1.82 (m, 1H)                                                                                                       | B                    | SFC: Chiralcel OD-H, 15% de isopropanol           |
| 290   | DMSO-d <sub>6</sub>        | 8.92 (s, 2H), 7.24 (dd, J=2.45, 9.77 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=4.75, 8.72 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J=2.49, 8.70, 9.91 Hz, 1H), 5.51 (d, J=2.10 Hz, 2H), 4.27-4.34 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 2H), 2.98-3.06 (m, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 2.78 (dd, J=8.60, 12.57 Hz, 1H), 1.99-2.09 (m, 1H), 1.64-1.79 (m, 1H)                                                                                                  | B                    | SFC: Chiralcel OD-H, 15% de isopropanol           |
| 291   | 500MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.96 (s, 1H), 8.28 (br dd, J=1.95, 8.17 Hz, 1H), 7.36-7.50 (m, 1H), 7.32 (br d, J=8.04 Hz, 1H), 7.05-7.20 (m, 2H), 6.98-7.05 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.3 (m, 1H), 2.83 (br t, J=10.06 Hz, 2H), 2.74 (br s, 1H), 2.60-2.67 (m, 1H), 1.79 (br d, J=8.30 Hz, 1H), 1.66 (br s, 1H), 1.51 (br d, J=10.77 Hz, 1H), 1.15 (br d, J=10.64 Hz, 1H)                                                          | --                   | --                                                |
| 292   | 500MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.67 (d, J=1.66 Hz, 1H), 8.02 (br d, J=7.98 Hz, 3H), 7.77 (dd, J=1.97, 8.09 Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.77 Hz, 1H), 7.13-7.28 (m, 3H), 5.54 (s, 2H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.45 (br s, 1H), 3.30 (br d, J=12.75 Hz, 1H), 3.18 (dd, J=8.50, 12.44 Hz, 1H), 2.98-3.07 (m, 1H), 1.99 (br d, J=9.02 Hz, 1H), 1.83 (br s, 1H), 1.54-1.70 (m, 2H)                                                               | --                   | --                                                |
| 293   | 500MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 9.23 (s, 1H), 8.48 (br d, J=5.71 Hz, 1H), 7.95 (br d, J=8.17 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (br d, J=5.58 Hz, 1H), 7.57 (br d, J=8.43 Hz, 1H), 7.44 (br d, J=7.66 Hz, 1H), 7.17 (br d, J=7.91 Hz, 1H), 7.08 (br t, J=7.46 Hz, 1H), 6.97-7.04 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.78-2.95 (m, 2H), 2.53-2.72 (m, 2H), 1.82 (br d, J=10.25 Hz, 2H), 1.68 (br s, 1H), 1.61 (br s, 1H), 1.18 (br d, J=9.73 Hz, 1H) | --                   | --                                                |
| 294   | 500MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.05 (s, 1H), 7.67 (br d, J=7.92 Hz, 1H), 7.46 (br d, J=7.78 Hz, 1H), 7.08 (br t, J=6.75 Hz, 1H), 6.92-7.03 (m, 3H), 6.59 (br d, J=6.88 Hz, 1H), 5.83-5.96 (m, 2H), 4.32 (s, 3H), 3.37-3.59 (m, 1H), 2.86-2.99 (m, 1H), 2.82 (br s, 1H), 2.53-2.76 (m, 1H), 1.78 (br s, 2H), 1.65 (br s, 1H), 1.58 (br s, 1H), 1.19 (br d, J=9.99 Hz, 1H)                                                        | --                   | --                                                |
| 295   | 500MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 9.03 (s, 1H), 8.29 (br d, J=6.74 Hz, 1H), 7.36-7.51 (m, 2H), 6.99-7.12 (m, 1H), 6.94 (d, J=3.94 Hz, 2H), 5.82-5.99 (m, 1H), 4.03 (q, J=7.15 Hz, 1H), 3.39 (br d, J=10.78 Hz, 1H), 3.17 (br d, J=12.65 Hz, 1H), 2.81-3.05 (m, 2H), 1.75-1.95 (m, 4H), 1.54-1.70 (m, 1H), 1.31-1.47 (m, 1H), 1.17 (t, J=7.10 Hz, 1H)                                                                               | B                    | SFC: Chiralpak IC, 20% de metanol con 0.2% de DEA |



| Ej. # | Frec., Solvente            | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC                |
|-------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------|
| 296   | 500MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 9.04 (d, <i>J</i> =1.55 Hz, 1H), 8.24-8.31 (m, 1H), 7.36-7.48 (m, 2H), 7.01-7.09 (m, 1H), 6.89-6.99 (m, 2H), 5.83-5.96 (m, 1H), 3.35-3.53 (m, 2H), 3.21 (br d, <i>J</i> =12.13 Hz, 1H), 3.12 (br s, 1H), 2.77-3.02 (m, 2H), 1.75-1.95 (m, 1H), 1.67 (br d, <i>J</i> =9.23 Hz, 1H), 1.29-1.46 (m, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                        | B                     | SFC:<br>Chiralpak IC,<br>20% de metanol con 0.2% de DEA |
| 297   | 500MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 9.03 (d, <i>J</i> =1.55 Hz, 1H), 8.80 (br s, 3H), 8.36 (dd, <i>J</i> =2.07, 8.29 Hz, 1H), 7.66 (br d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =7.98 Hz, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.00-7.15 (m, 2H), 6.04 (q, <i>J</i> =6.77 Hz, 1H), 4.92-5.05 (m, 1H), 3.84 (br d, <i>J</i> =12.75 Hz, 1H), 3.75 (br s, 1H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.32-3.54 (m, 1H), 3.06-3.30 (m, 1H), 2.77-3.05 (m, 1H), 2.53-2.75 (m, 1H), 2.27-2.47 (m, 1H), 1.91-2.02 (m, 4H).                                                                                                                            | B                     | SFC:<br>Chiralpak IC,<br>20% de metanol con 0.2% de DEA |
| 298   | 500MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 9.02 (d, <i>J</i> =1.45 Hz, 1H), 8.80 (br s, 3H), 8.35 (dd, <i>J</i> =2.18, 8.29 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> =7.56 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> =7.48 Hz, 1H), 7.20-7.29 (m, 1H), 7.03-7.15 (m, 2H), 6.01 (q, <i>J</i> =6.91 Hz, 1H), 4.90-5.02 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.65-3.81 (m, 1H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.26 (br t, <i>J</i> =11.25 Hz, 1H), 2.32 (br d, <i>J</i> =3.84 Hz, 1H), 2.01 (d, <i>J</i> =7.05 Hz, 4H).                                                                                                                                         | B                     | SFC:<br>Chiralpak IC,<br>20% de metanol con 0.2% de DEA |
| 299   | 500MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 9.07 (d, <i>J</i> =1.55 Hz, 1H), 8.36-8.52 (m, 4H), 7.84 (d, <i>J</i> =8.19 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> =7.98 Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 1H), 7.21 (br d, <i>J</i> =3.63 Hz, 2H), 5.90 (br dd, <i>J</i> =4.77, 10.47 Hz, 1H), 4.02 (br d, <i>J</i> =14.10 Hz, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.59-3.81 (m, 1H), 3.33-3.54 (m, 2H), 3.10-3.32 (m, 2H), 2.56 (br dd, <i>J</i> =7.20, 13.73 Hz, 1H), 2.31 (qd, <i>J</i> =7.03, 10.63 Hz, 1H), 2.08 (br s, 1H), 1.96-2.05 (m, 1H), 1.74 (br d, <i>J</i> =8.60 Hz, 1H), 1.60 (br d, <i>J</i> =4.35 Hz, 1H), 0.59 (br t, <i>J</i> =7.15 Hz, 3H). | B                     | SFC:<br>Chiralpak IC,<br>25% de metanol con 0.2% de DEA |
| 300   | 500MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 9.06 (d, <i>J</i> =1.56 Hz, 1H), 8.51 (br s, 3H), 8.38-8.48 (m, 1H), 7.79 (br d, <i>J</i> =8.40 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> =8.09 Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.13-7.22 (m, 2H), 5.71 (br dd, <i>J</i> =5.65, 9.80 Hz, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.10 (br s, 1H), 2.55-2.69 (m, 1H), 2.26-2.45 (m, 2H), 1.98-2.12 (m, 1H), 1.86 (br s, 2H), 1.65 (br s, 1H), 1.10-1.31 (m, 1H), 0.64-0.71 (m, 3H).                                                                                                                                             | B                     | SFC:<br>Chiralpak IC,<br>25% de metanol con 0.2% de DEA |
| 301   | 500MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.87 (s, 2H), 8.40 (br s, 2H), 7.53 (dd, <i>J</i> =7.43, 11.02 Hz, 1H), 7.39 (t, <i>J</i> =8.98 Hz, 1H), 5.50-5.60 (m, 2H), 4.72-4.84 (m, 1H), 3.62-3.75 (m, 1H), 3.42-3.59 (m, 1H), 3.17-3.29 (m, 1H), 2.95-3.08 (m, 2H), 2.13-2.20 (m, 1H), 1.73-1.82 (m, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | --                    | --                                                      |
| 302   | 500MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =7.71 Hz, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> =8.32 Hz, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> =8.97 Hz, 1H), 5.83 (q, <i>J</i> =7.08 Hz, 1H), 4.36-4.46 (m, 1H), 4.03-4.16 (m, 1H), 3.35-3.39 (m, 1H), 3.14-3.19 (m, 1H), 2.99-3.13 (m, 1H), 2.78-2.92 (m, 1H), 2.08-2.20 (m, 1H), 1.76-1.94 (m, 4H).                                                                                                                                                                                                                                                 | --                    | --                                                      |

| Ej. # | Frec., Solvente    | Datos RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                             | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 303   | 500MHz DMSO- $d_6$ | 8.88 (s, 2H), 7.50 (dd, $J=7.43$ , 11.09 Hz, 1H), 7.38 (t, $J=8.94$ Hz, 1H), 5.49-5.58 (m, 2H), 4.45-4.54 (dt, $J=4.55$ , 8.66 Hz, 1H), 3.43-3.61 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.05-3.24 (m, 1H), 2.95-3.03 (m, 1H), 2.86 (dd, $J=9.19$ , 12.61 Hz, 1H), 1.98-2.11 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 1H)                       | --                    | --                                       |
| 304   | 500MHz DMSO- $d_6$ | 8.50 (d, $J=2.88$ Hz, 1H), 7.73 (dt, $J=2.96$ , 8.72 Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=7.47$ , 11.21 Hz, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 5.36-5.43 (m, 2H), 4.65-4.82 (m, 1H), 6.3.16-3.29 (m, 2H), 3.04-3.14 (m, 1H), 2.88-3.00 (m, 2H), 1.94-2.01 (m, 1H), 1.80-1.92 (m, 1H)                                                         | --                    | --                                       |
| 305   | 500MHz DMSO- $d_6$ | 8.88 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.43$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=1.25$ , 8.33 Hz, 1H), 5.59-5.67 (m, 2H), 4.66-4.73 (m, 1H), 3.24-3.30 (m, 2H), 3.07-3.18 (m, 1H), 2.83-2.99 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 1H)                                                                                      | B                     | SFC: Chiralpak AD-H, 25% de metanol      |
| 306   | 500MHz DMSO- $d_6$ | 8.88 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 5.55-5.64 (m, 2H), 4.70-4.76-4.81 (m, 1H), 3.24-3.31 (m, 2H), 3.08-3.18 (m, 1H), 2.86-3.00 (m, 2H), 1.93-2.03 (m, 1H), 1.76-1.92 (m, 1H)                                                                                                                                 | B                     | SFC: Chiralpak AD-H, 25% de metanol      |
| 307   | 500MHz DMSO- $d_6$ | 8.46-8.51 (m, 1H), 7.74 (t, $J=8.73$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=9.21$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.81$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J=9.19$ Hz, 1H), 5.40-5.47 (m, 2H), 3.50 (br d, $J=12.46$ Hz, 1H), 3.15-3.23 (m, 1H), 3.10 (td, $J=4.45$ , 16.87 Hz, 1H), 2.97-3.02 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.18-2.29 (m, 1H), 1.98-2.11 (m, 1H) | --                    | --                                       |
| 308   | 500MHz DMSO- $d_6$ | 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.25$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=1.28$ , 8.29 Hz, 1H), 4.76-4.89 (m, 3H), 4.26-4.33 (m, 2H), 3.96 (t, $J=7.75$ Hz, 2H), 3.15-3.29 (m, 2H), 2.97-3.13 (m, 2H), 2.30 (td, $J=7.66$ , 15.43 Hz, 2H), 1.90-2.09 (m, 1H)                                                                           | B                     | SFC: Chiralpak IC, 15% de metanol.       |
| 309   | 500MHz DMSO- $d_6$ | 7.73 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 4.75-4.88 (m, 3H), 4.24-4.34 (m, 2H), 3.95 (t, $J=7.71$ Hz, 2H), 3.14-3.28 (m, 3H), 2.98-3.12 (m, 2H), 2.29 (td, $J=7.69$ , 15.45 Hz, 2H), 1.91-2.09 (m, 2H)                                                                                                                           | B                     | SFC: Chiralpak IC, 15% de metanol.       |
| 310   | 500MHz DMSO- $d_6$ | 7.45 (dd, $J=7.47$ , 11.13 Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=7.32$ , 10.74 Hz, 1H), 4.77-4.86 (m, 2H), 4.32-4.46 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 2H), 2.94-3.12 (m, 2H), 2.78 (dd, $J=8.29$ , 12.57 Hz, 1H), 2.00-2.13 (m, 1H), 1.84-1.94 (m, 3H), 1.71-1.84 (m, 4H), 1.35 (d, $J=2.96$ Hz, 6H)                                         | --                    | --                                       |
| 311   | 500MHz MeOD        | 8.86 (s, 1H), 8.14-8.20 (m, 1H), 7.48 (br dd, $J=5.06$ , 8.69 Hz, 1H), 7.43 (br d, $J=8.30$ Hz, 1H), 6.93-7.01 (m, 2H), 5.46-5.58 (m, 2H), 3.94-4.01 (m, 1H), 3.34-3.48 (m, 3H), 3.20-3.26 (m, 1H), 3.09 (br dd, $J=5.32$ , 12.07 Hz, 1H), 1.87 (q, $J=5.71$ Hz, 2H)                                               | B                     | Cel2, 20% de MeOH, 0.2% de DEA, pico 1   |

| Ej. # | Frec., Solvente             | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 312   | 500MHz MeOD                 | 8.86 (s, 1H), 8.16 (br dd, J=1.95, 8.17 Hz, 1H), 7.42 (br d, J=8.56 Hz, 1H), 7.21 (br dd, J=2.34, 9.34 Hz, 1H), 7.11 (br dd, J=4.54, 8.69 Hz, 1H), 6.86-6.94 (m, 1H), 5.48-5.58 (m, 2H), 3.95-4.06 (m, 1H), 3.35-3.52 (m, 3H), 3.11-3.20 (m, 1H), 1.81-1.92 (m, 2H)                                                                              | B                     | Cel2, 20% de MeOH, 0.2% de DEA, pico 1   |
| 313   | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 8.45 (br s, 2H), 7.89 (d, J=8.40 Hz, 2H), 7.55-7.64 (m, 3H), 7.31 (t, J=7.62 Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.62 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.19 Hz, 1H), 5.98 (q, J=6.98 Hz, 1H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.44-3.51 (m, 1H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.11-3.20 (m, 1H), 1.96-2.05 (m, 2H), 1.93 (d, J=7.05 Hz, 3H), 1.64-1.79 (m, 2H)                                       | B                     | Chiralpak IC, 30% de IPA Pico 1          |
| 314   | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 8.40 (br s, 3H), 7.85 (d, J=8.50 Hz, 2H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.52 (d, J=8.29 Hz, 2H), 7.25 (br t, J=7.62 Hz, 1H), 7.04-7.15 (m, 2H), 5.89 (q, J=7.05 Hz, 1H), 3.72-3.78 (m, 2H), 3.31-3.38 (m, 2H), 3.13-3.22 (m, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 2.00 (d, J=7.05 Hz, 3H), 1.89-1.97 (m, 1H), 1.62-1.79 (m, 2H)                                          | B                     | Chiralpak IC, 30% de IPA Pico 2          |
| 315   | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 8.43 (br s, 3H), 7.97 (dd, J=1.14, 10.06 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.59 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.88 Hz, 1H), 7.39-7.48 (m, 1H), 7.23-7.38 (m, 3H), 5.52-5.65 (m, 2H), 3.79 (br d, J=10.16 Hz, 1H), 3.34-3.51 (m, 3H), 3.11-3.22 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 1H), 1.83-1.95 (m, 1H), 1.58-1.75 (m, 2H)                                                          | --                    | --                                       |
| 316   | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 8.55 (br s, 3H), 7.60 (d, J=7.77 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.92 Hz, 2H), 7.27-7.39 (m, 5H), 5.47-5.62 (m, 2H), 3.92 (br d, J=10.37 Hz, 1H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.41-3.53 (m, 2H), 3.18-3.29 (m, 1H), 1.96-2.05 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 1H), 1.57-1.76 (m, 2H)                                                                                           | --                    | --                                       |
| 317   | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 8.67 (br s, 3H), 7.87 (d, J=8.40 Hz, 2H), 7.51-7.62 (m, 3H), 7.26 (t, J=7.00 Hz, 1H), 7.04-7.17 (m, 2H), 5.94-6.01 (m, 1H), 5.10-5.30 (m, 1H), 3.84-3.97 (m, 1H), 3.57-3.68 (m, 2H), 3.23-3.37 (m, 2H), 2.18-2.29 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 1.95 (d, J=7.05 Hz, 3H)                                                                            | B                     | Chiralpak IC, 25% de IPA Pico 1          |
| 318   | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 8.85 (br s, 3H), 7.85 (d, J=8.40 Hz, 2H), 7.52-7.63 (m, 3H), 7.22-7.35 (m, 1H), 7.06-7.18 (m, 2H), 5.94 (q, J=7.05 Hz, 1H), 5.13-5.34 (m, 1H), 3.83-4.00 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.51-3.61 (m, 1H), 3.40 (br s, 2H), 2.24 (br d, J=2.38 Hz, 2H), 1.99-2.05 (m, 3H)                                                                           | B                     | Chiralpak IC, 25% de IPA Pico 2          |
| 319   | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 8.83 (br s, 3H), 7.87 (d, J=8.40 Hz, 2H), 7.53-7.62 (m, 3H), 7.28 (t, J=7.06 Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.77 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.09 Hz, 1H), 5.98 (q, J=6.88 Hz, 1H), 4.89-5.11 (m, 1H), 3.87 (br d, J=12.75 Hz, 1H), 3.78 (br d, J=6.84 Hz, 1H), 3.42-3.61 (m, 2H), 3.18-3.29 (m, 1H), 2.29-2.38 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 1H), 1.93 (d, J=6.95 Hz, 3H) | B                     | Chiralpak IC, 25% de IPA Pico 1          |

| Ej. # | Frec., Solvente                    | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 320   | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -<br>DMSO | 8.86 (br s, 3H), 7.85 (d, <i>J</i> =8.40 Hz, 2H), 7.50-7.61 (m, 3H), 7.25 (t, <i>J</i> =7.52 Hz, 1H), 7.04-7.15 (m, 2H), 5.94 (q, <i>J</i> =6.81 Hz, 1H), 4.87-5.09 (m, 1H), 3.91 (br d, <i>J</i> =12.75 Hz, 1H), 3.79 (br s, 1H), 3.47-3.55 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.22-3.31 (m, 1H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 1.99 (d, <i>J</i> =7.15 Hz, 3H)           | B                     | Chiralpak IC, 25% de IPA Pico 2          |
| 321   | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -<br>DMSO | 8.48 (br s, 3H), 8.21 (d, <i>J</i> =1.45 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> =1.45, 8.09 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> =7.98 Hz, 1H), 7.31-7.45 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 2H), 5.45-5.60 (m, 2H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.42-3.54 (m, 2H), 3.34 (br d, <i>J</i> =13.06 Hz, 1H), 3.17 (br t, <i>J</i> =9.43 Hz, 1H), 1.95-2.06 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 1H), 1.59-1.78 (m, 2H)                  | ---                   | ---                                      |
| 322   | 600MHz<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub>  | 7.91 (d, <i>J</i> =8.49 Hz, 2H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.19 (dd, <i>J</i> =7.32, 10.90 Hz, 1H), 5.88 (q, <i>J</i> =7.06 Hz, 1H), 4.32-4.48 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.17-3.22 (m, 3H), 2.99-3.09 (m, 1H), 2.87 (dd, <i>J</i> =8.52, 12.50 Hz, 1H), 2.51-2.57 (m, 1H), 2.08-2.19 (m, 1H), 1.98 (br d, <i>J</i> =7.08 Hz, 1H), 1.74-1.90 (m, 1H)           | B                     | SFC: Chiralcel OJ-H, 15% de metanol.     |
| 323   | 600MHz<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub>  | 7.90 (d, <i>J</i> =7.91 Hz, 2H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.20 (dd, <i>J</i> =7.28, 10.86 Hz, 1H), 5.88 (q, <i>J</i> =7.06 Hz, 1H), 4.32-4.41 (m, 1H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 1H), 2.99-3.13 (m, 1H), 2.80 (dd, <i>J</i> =8.56, 12.46 Hz, 1H), 2.51-2.62 (m, 1H), 2.08-2.26 (m, 1H), 1.93 (d, <i>J</i> =7.16 Hz, 3H), 1.79-1.91 (m, 1H)                                 | B                     | SFC: Chiralcel OJ-H, 15% de metanol.     |
| 324   | 600MHz<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub>  | 7.74 (d, <i>J</i> =7.73 Hz, 1H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 2H), 5.87 (q, <i>J</i> =7.14 Hz, 1H), 4.31-4.42 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.91-3.00 (m, 2H), 2.78 (dd, <i>J</i> =8.88, 12.30 Hz, 1H), 1.99-2.14 (m, 1H), 1.94 (d, <i>J</i> =7.24 Hz, 4H), 1.69-1.87 (m, 1H)                                                                               | B                     | SFC: Chiralpak-AD-H, 10% de metanol.     |
| 325   | 600MHz<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub>  | 7.72 (d, <i>J</i> =8.01 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> =7.67, 11.09 Hz, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H), 5.87 (q, <i>J</i> =7.11 Hz, 1H), 4.31-4.41 (m, 1H), 3.25-3.40 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.11 (br d, <i>J</i> =12.61 Hz, 1H), 2.92-3.07 (m, 1H), 2.74 (dd, <i>J</i> =8.99, 12.34 Hz, 1H), 2.01-2.17 (m, 1H), 1.94 (d, <i>J</i> =7.16 Hz, 4H), 1.71-1.89 (m, 1H) | B                     | SFC: Chiralpak-AD-H, 10% de metanol.     |
| 326   | 600MHz<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub>  | 7.52 (dd, <i>J</i> =7.63, 11.06 Hz, 1H), 7.33-7.39 (m, 3H), 7.19 (dd, <i>J</i> =7.28, 10.94 Hz, 1H), 7.08-7.15 (m, 1H), 5.74-5.82 (m, 1H), 4.34-4.45 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 2.97-3.08 (m, 2H), 2.86 (dd, <i>J</i> =8.68, 12.42 Hz, 1H), 2.05-2.20 (m, 1H), 1.78-1.96 (m, 5H)                                                                                           | B                     | SFC: Chiralpak-AD-H, 10% de metanol.     |

| Ej. # | Frec., Solvente            | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC                 |
|-------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------|
| 327   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.52 (dd, <i>J</i> =7.59, 11.09 Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 3H), 7.19 (dd, <i>J</i> =7.32, 10.90 Hz, 1H), 7.08-7.16 (m, 1H), 5.73-5.82 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 1H), 2.81 (dd, <i>J</i> =8.52, 12.42 Hz, 1H), 2.07-2.21 (m, 1H), 1.78-1.96 (m, 5H)                                                                        | B                     | SFC: Chiralpak AD-H, 10% de metanol.                     |
| 328   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.77 (s, 1H), 7.41-7.54 (m, 4H), 5.83 (q, <i>J</i> =7.14 Hz, 1H), 4.28-4.40 (m, 1H), 3.10 (br d, <i>J</i> =12.38 Hz, 1H), 2.90-3.04 (m, 2H), 2.72 (dd, <i>J</i> =8.87, 12.30 Hz, 1H), 2.00-2.16 (m, 1H), 1.95 (d, <i>J</i> =7.16 Hz, 3H), 1.68-1.87 (m, 2H)                                                                                                                 | B                     | SFC: columna Chiralcel OD-H, 10% de isopropanol.         |
| 329   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.79 (s, 1H), 7.42-7.54 (m, 4H), 5.84 (q, <i>J</i> =7.14 Hz, 1H), 4.27-4.41 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 1H), 2.87-3.00 (m, 2H), 2.78 (dd, <i>J</i> =9.03, 12.38 Hz, 1H), 2.00-2.13 (m, 1H), 1.95 (d, <i>J</i> =7.16 Hz, 3H), 1.69-1.86 (m, 2H)                                                                                                                                   | B                     | SFC: columna Chiralcel OD-H, 10% de isopropanol.         |
| 330   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.75-7.89 (m, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> =7.63, 11.06 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> =7.28, 11.02 Hz, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 5.89 (q, <i>J</i> =6.95 Hz, 1H), 4.40-4.47 (m, 1H), 4.33-4.39 (m, 1H), 3.27-3.30 (m, 2H), 2.94-3.01 (m, 2H), 2.86 (dd, <i>J</i> =8.95, 12.46 Hz, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 5H)                                                          | B                     | SFC: 15 Chiralpak AD-H, 15% isopropanol                  |
| 331   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.74-7.82 (m, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> =7.67, 11.09 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> =7.32, 11.05 Hz, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 5.88 (q, <i>J</i> =7.11 Hz, 1H), 4.34-4.48 (m, 1H), 3.28-3.39 (m, 1H), 3.23 (br dd, <i>J</i> =5.41, 7.43 Hz, 2H), 3.03-3.13 (m, 1H), 2.78 (dd, <i>J</i> =8.37, 12.42 Hz, 1H), 2.07-2.22 (m, 1H), 1.94 (d, <i>J</i> =7.16 Hz, 3H), 1.64-1.86 (m, 1H) | B                     | SFC: 15 Chiralpak AD-H, 15% de isopropanol               |
| 332   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.57 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> =11.19 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> =7.59, 11.09 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> =7.28, 10.94 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =8.54 Hz, 1H), 5.77 (q, <i>J</i> =7.16 Hz, 1H), 4.32-4.45 (m, 1H), 3.24-3.38 (m, 1H), 2.96-3.09 (m, 2H), 2.85 (dd, <i>J</i> =8.56, 12.46 Hz, 1H), 2.05-2.21 (m, 1H), 1.77-1.94 (m, 5H)                                  | B                     | SFC: columna de 25 cm Chiralpak AD-H, 20% de isopropanol |
| 333   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.51-7.61 (m, 3H), 7.26 (t, <i>J</i> =9.06 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1H), 5.74-5.81 (m, 1H), 4.31-4.45 (m, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H), 2.98-3.12 (m, 2H), 2.80 (dd, <i>J</i> =8.49, 12.46 Hz, 1H), 2.09-2.20 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 5H)                                                                                                                              | B                     | SFC: columna de 25 cm Chiralpak AD-H, 20% de isopropanol |
| 334   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.62 (ddd, <i>J</i> =3.15, 5.99, 9.15 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> =7.59, 11.09 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> =7.32, 11.05 Hz, 1H), 7.13-7.25 (m, 2H), 5.91 (q, <i>J</i> =7.14 Hz, 1H), 4.32-4.44 (m, 1H), 3.25-3.29 (m, 1H), 2.92-3.03 (m, 2H), 2.87 (dd, <i>J</i> =8.84, 12.26 Hz, 1H), 1.99-2.14 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 5H), 1.83 (br s, 1H)                                | B                     | SFC: Chiralpak AD-H, 15% de isopropanol                  |

| Ej. # | Frec., Solvente            | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 335   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.72 (d, J=8.17 Hz, 2H), 7.53 (dd, J=7.55, 10.90 Hz, 1H), 7.45 (br d, J=7.08 Hz, 2H), 7.17 (t, J=8.84 Hz, 1H), 5.87 (q, J=6.95 Hz, 1H), 4.31-4.40 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 2H), 3.21-3.26 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.97-3.10 (m, 2H), 2.77-2.94 (m, 1H), 2.02-2.18 (m, 1H), 1.93 (d, J=7.16 Hz, 3H), 1.72-1.90 (m, 3H)                                | B                     | SFC: Chiralpak AD-H, 15% de isopropanol. |
| 336   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.72 (d, J=8.17 Hz, 2H), 7.53 (dd, J=7.55, 10.90 Hz, 1H), 7.45 (br d, J=7.08 Hz, 2H), 7.17 (t, J=8.84 Hz, 1H), 5.87 (q, J=6.95 Hz, 1H), 4.31-4.45 (m, 1H), 3.21-3.26 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.97-3.10 (m, 1H), 2.77-2.94 (m, 1H), 2.02-2.18 (m, 1H), 1.93 (d, J=7.16 Hz, 3H), 1.72-1.90 (m, 2H)                                                   | B                     | SFC: Regis Whelk-O s,s, 15% de metanol.  |
| 337   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.51 (dd, J=7.59, 10.78 Hz, 1H), 7.32-7.39 (m, 4H), 7.15 (dd, J=7.32, 10.90 Hz, 1H), 5.81 (q, J=7.08 Hz, 1H), 4.34-4.45 (m, 1H), 3.22-3.39 (m, 1H), 2.96-3.12 (m, 2H), 2.77-2.94 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 5H)                                                                                                                    | B                     | SFC: Regis Whelk-O s,s, 15% de metanol.  |
| 338   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.87 (s, 2H), 7.48 (dd, J=7.47, 11.13 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=7.32, 10.74 Hz, 1H), 5.39-5.55 (m, 2H), 4.68-4.77 (m, 1H), 3.14-3.28 (m, 1H), 3.01-3.11 (m, 1H), 2.83-2.94 (m, 2H), 1.88-2.01 (m, 1H), 1.69-1.87 (m, 1H), 1.63 (br s, 1H)                                                                                                              | B                     | —                                        |
| 339   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.50 (d, J=2.88 Hz, 1H), 7.73 (dt, J=2.96, 8.72 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=7.47, 11.21 Hz, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 5.36-5.43 (m, 2H), 4.75-4.82 (m, 1H), 4.65-4.74 (m, 1H), 3.16-3.29 (m, 1H), 3.04-3.14 (m, 1H), 2.88-3.00 (m, 2H), 1.94-2.01 (m, 1H), 1.80-1.92 (m, 1H), 1.59 (br s, 1H)                                                              | B                     | —                                        |
| 340   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.12 (d, J=2.26 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=2.26, 8.49 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=7.47, 11.06 Hz, 1H), 7.36 (t, J=8.91 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.56 Hz, 1H), 5.45-5.54 (m, 3H), 4.36-4.43 (m, 1H), 4.28-4.35 (m, 1H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.99-3.07 (m, 1H), 2.86-2.98 (m, 1H), 2.76 (dd, J=8.68, 12.57 Hz, 1H), 2.01-2.17 (m, 1H), 1.66-1.82 (m, 1H) | B                     | —                                        |
| 341   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.12 (d, J=2.26 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=2.26, 8.49 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=7.47, 11.06 Hz, 1H), 7.36 (t, J=8.91 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.56 Hz, 1H), 5.45-5.54 (m, 2H), 4.28-4.43 (m, 1H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.99-3.07 (m, 1H), 2.86-2.98 (m, 1H), 2.76 (dd, J=8.68, 12.57 Hz, 1H), 2.01-2.17 (m, 1H), 1.66-1.82 (m, 1H)                    | B                     | —                                        |
| 342   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.80 (s, 1H), 7.65 (dd, J=1.44, 7.98 Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (dd, J=7.24, 10.67 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.02 Hz, 1H), 5.33-5.40 (m, 2H), 4.29-4.42 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.16-3.28 (m, 1H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 1H), 2.76 (dd, J=8.72, 12.61 Hz, 1H), 1.98-2.10 (m, 1H), 1.65-1.79 (m, 1H)                  | B                     | —                                        |

| Ej. # | Frec., Solvente            | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 343   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.51-7.59 (m, 2H), 7.44 (dd, <i>J</i> =2.57, 8.56 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> =7.28, 10.70 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> =2.49 Hz, 1H), 5.31-5.38 (m, 2H), 4.29-4.41 (m, 1H), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.25-3.29 (m, 1H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.85-2.96 (m, 1H), 2.77 (dd, <i>J</i> =8.64, 12.53 Hz, 1H), 1.91-2.09 (m, 1H), 1.65-1.76 (m, 1H)                                     | B                     | --                                       |
| 344   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.48-7.56 (m, 3H), 7.39 (dd, <i>J</i> =7.32, 10.67 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> =8.25 Hz, 2H), 5.33-5.42 (m, 2H), 4.31-4.43 (m, 1H), 3.43 (ddd, <i>J</i> =3.39, 7.07, 8.86 Hz, 1H), 3.36-3.39 (m, 1H), 3.17 (d, <i>J</i> =4.75 Hz, 1H), 2.92-3.08 (m, 1H), 2.81 (dd, <i>J</i> =8.56, 12.61 Hz, 1H), 1.98-2.11 (m, 1H), 1.93 (t, <i>J</i> =18.84 Hz, 3H), 1.63-1.87 (m, 1H) | B                     | --                                       |
| 345   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.74 (s, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.22 (dd, <i>J</i> =7.36, 10.63 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> =8.02 Hz, 1H), 5.31-5.40 (m, 2H), 4.09-4.41 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.15-3.24 (m, 1H), 3.00-3.07 (m, 1H), 2.87-2.98 (m, 1H), 2.78 (dd, <i>J</i> =8.33, 12.61 Hz, 1H), 2.34-2.39 (m, 3H), 1.98-2.10 (m, 1H), 1.61-1.79 (m, 1H)                                            | B                     | --                                       |
| 346   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.16 (d, <i>J</i> =1.63 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> =1.60, 8.06 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> =7.43, 11.09 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> =7.32, 10.67 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> =8.10 Hz, 1H), 5.38-5.46 (m, 2H), 4.29-4.40 (m, 1H), 3.26 (br s, 2H), 2.98-3.06 (m, 1H), 2.83-2.97 (m, 1H), 2.75 (dd, <i>J</i> =8.60, 12.57 Hz, 1H), 1.98-2.16 (m, 1H), 1.62-1.79 (m, 1H)   | B                     | --                                       |
| 347   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 8.12 (d, <i>J</i> =2.26 Hz, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> =2.26, 8.49 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> =7.44, 11.09 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> =7.28, 10.70 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> =8.56 Hz, 1H), 5.46-5.53 (m, 2H), 4.24-4.43 (m, 1H), 3.09-3.24 (m, 2H), 2.99-3.06 (m, 1H), 2.83-2.98 (m, 1H), 2.76 (dd, <i>J</i> =8.60, 12.57 Hz, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 1.67-1.86 (m, 1H) | B                     | --                                       |
| 348   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.51 (dd, <i>J</i> =7.47, 11.21 Hz, 1H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.15-7.28 (m, 4H), 6.86 (d, <i>J</i> =7.65 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.19-4.43 (m, 1H), 3.37-3.49 (m, 2H), 2.98-3.09 (m, 1H), 2.89-2.97 (m, 1H), 2.78 (dd, <i>J</i> =8.80, 12.61 Hz, 1H), 1.95-2.09 (m, 1H), 1.65-1.83 (m, 1H)                                                                                  | B                     | --                                       |
| 349   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.44-7.52 (m, 3H), 7.36 (t, <i>J</i> =8.95 Hz, 1H), 7.09 (ddd, <i>J</i> =2.18, 4.63, 8.52 Hz, 1H), 5.28-5.35 (m, 2H), 4.27-4.47 (m, 1H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.09-3.23 (m, 1H), 2.93-3.07 (m, 2H), 2.80 (dd, <i>J</i> =8.60, 12.57 Hz, 1H), 2.00-2.14 (m, 1H), 1.69-1.88 (m, 1H)                                                                                          | B                     | --                                       |

| Ej. # | Frec., Solvente    | Datos RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 350   | 600MHz DMSO- $d_6$ | 7.49 (dd, $J=7.43, 11.17$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=7.32, 10.67$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=1.95$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=1.95, 8.17$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=8.17$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.24-4.43 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.36-3.48 (m, 1H), 3.11-3.28 (m, 1H), 2.97-3.06 (m, 1H), 2.89-2.97 (m, 1H), 2.77 (dd, $J=8.80, 12.61$ Hz, 1H), 1.96-2.09 (m, 1H), 1.64-1.82 (m, 1H)      | B                     | --                                       |
| 351   | 600MHz DMSO- $d_6$ | 7.50 (dd, $J=7.47, 11.13$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=7.24, 10.74$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=9.79$ Hz, 1H), 7.00-7.08 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.29-4.45 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 2H), 2.99-3.07 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 2.78 (dd, $J=8.64, 12.53$ Hz, 1H), 2.04-2.12 (m, 1H), 1.69-1.87 (m, 1H)                                                                                 | B                     | --                                       |
| 352   | 600MHz DMSO- $d_6$ | 7.84 (d, $J=7.55$ Hz, 1H), 7.51-7.61 (m, 3H), 7.30 (t, $J=8.69$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=7.71$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.22-4.39 (m, 1H), 3.34-3.42 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 1H), 2.95-3.09 (m, 1H), 2.83-2.92 (m, 1H), 2.62-2.78 (m, 1H), 1.89-2.03 (m, 1H), 1.58-1.74 (m, 1H)                                                                                              | B                     | --                                       |
| 353   | 600MHz DMSO- $d_6$ | 7.91 (dd, $J=1.01, 7.71$ Hz, 1H), 7.64 (dt, $J=1.21, 7.73$ Hz, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.33 (dd, $J=7.28, 10.70$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=7.86$ Hz, 1H), 5.49-5.55 (m, 2H), 4.26-4.42 (m, 1H), 3.36-3.46 (m, 1H), 3.09-3.26 (m, 1H), 2.99-3.07 (m, 1H), 2.86-2.96 (m, 1H), 2.77 (dd, $J=8.68, 12.57$ Hz, 1H), 1.92-2.09 (m, 1H), 1.64-1.82 (m, 1H)                        | B                     | --                                       |
| 354   | 600MHz DMSO- $d_6$ | 7.54 (s, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.35 (dt, $J=1.56, 7.67$ Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 6.78-6.82 (m, 1H), 5.32-5.40 (m, 2H), 4.24-4.44 (m, 1H), 3.36-3.51 (m, 1H), 2.99-3.14 (m, 1H), 2.87-2.96 (m, 1H), 2.77 (dd, $J=8.60, 12.57$ Hz, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 1.85-1.98 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 1H)                                                                    | B                     | --                                       |
| 355   | 600MHz DMSO- $d_6$ | 7.50-7.57 (m, 2H), 7.29 (t, $J=9.13$ Hz, 1H), 7.17 (dt, $J=2.65, 8.49$ Hz, 1H), 6.86-6.90 (m, 1H), 5.29-5.36 (m, 2H), 4.19-4.46 (m, 1H), 3.35-3.48 (m, 1H), 3.26-3.29 (m, 1H), 2.99-3.14 (m, 1H), 2.87-2.95 (m, 1H), 2.77 (dd, $J=8.72, 12.61$ Hz, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.63-1.79 (m, 1H)                                                                          | B                     | --                                       |
| 356   | 600MHz DMSO- $d_6$ | 7.76 (dd, $J=2.65, 9.03$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=7.47, 11.13$ Hz, 1H), 7.46 (dt, $J=2.65, 8.45$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=7.28, 10.63$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J=5.29, 8.64$ Hz, 1H), 5.38-5.45 (m, 2H), 4.25-4.41 (m, 1H), 3.34-3.49 (m, 1H), 3.23-3.29 (m, 1H), 2.95-3.01 (m, 1H), 2.83-2.91 (m, 1H), 2.74 (dd, $J=8.91, 12.57$ Hz, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 1.62-1.80 (m, 1H) | B                     | --                                       |



| Ej. # | Frec., Solvente            | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Estado de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|
| 357   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.36-7.52 (m, 3H), 7.29 (t, <i>J</i> =9.45 Hz, 1H), 6.92-6.98 (m, 1H), 5.27-5.34 (m, 2H), 4.26-4.48 (m, 1H), 3.38-3.49 (m, 1H), 3.36-3.38 (m, 1H), 2.93-3.07 (m, 2H), 2.81 (dd, <i>J</i> =8.60, 12.57 Hz, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.71-1.89 (m, 1H)                                                                                                                                                                   | B                    | --                                       |
| 358   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.46-7.54 (m, 2H), 7.39 (dd, <i>J</i> =7.32, 10.67 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> =1.87, 8.33 Hz, 1H), 6.96 (t, <i>J</i> =8.29 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.27-4.44 (m, 1H), 3.36-3.49 (m, 2H), 3.00-3.17 (m, 1H), 2.89-2.98 (m, 1H), 2.78 (dd, <i>J</i> =8.68, 12.57 Hz, 1H), 2.02-2.13 (m, 1H), 1.67-1.84 (m, 1H)                                                                                                          | B                    | --                                       |
| 359   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.58 (d, <i>J</i> =8.33 Hz, 1H), 7.44-7.53 (m, 3H), 7.04 (dd, <i>J</i> =2.02, 8.33 Hz, 1H), 5.30-5.36 (m, 2H), 4.30-4.46 (m, 1H), 3.38-3.51 (m, 2H), 2.93-3.07 (m, 2H), 2.80 (dd, <i>J</i> =8.64, 12.61 Hz, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.68-1.86 (m, 1H)                                                                                                                                                                 | B                    | --                                       |
| 360   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.55 (t, <i>J</i> =8.15 Hz, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> =9.00 Hz, 1H), 7.43 (t, <i>J</i> =8.77 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> =1.87, 10.20 Hz, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> =1.44, 8.29 Hz, 1H), 5.30-5.37 (m, 2H), 4.32-4.46 (m, 1H), 3.38-3.52 (m, 2H), 3.00-3.08 (m, 1H), 2.92-3.00 (m, 1H), 2.80 (dd, <i>J</i> =8.60, 12.57 Hz, 1H), 1.96-2.13 (m, 1H), 1.69-1.87 (m, 1H) | B                    | --                                       |
| 361   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.68-7.74 (m, <i>J</i> =8.17 Hz, 2H), 7.52 (dd, <i>J</i> =7.43, 11.17 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> =7.32, 10.67 Hz, 1H), 7.31-7.36 (m, <i>J</i> =8.02 Hz, 2H), 5.40-5.47 (m, 2H), 4.31-4.45 (m, 1H), 3.39-3.53 (m, 2H), 3.00-3.07 (m, 1H), 2.91-2.99 (m, 1H), 2.80 (dd, <i>J</i> =8.60, 12.57 Hz, 1H), 2.03-2.11 (m, 1H), 1.66-1.83 (m, 1H)                                                                            | B                    | --                                       |
| 362   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.50 (dd, <i>J</i> =7.43, 11.17 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> =7.32, 10.74 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =8.17 Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> =8.06 Hz, 2H), 5.32-5.40 (m, 2H), 4.23-4.50 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.36 (br s, 1H), 2.99-3.11 (m, 1H), 2.91-2.99 (m, 1H), 2.80 (dd, <i>J</i> =8.68, 12.57 Hz, 1H), 1.99-2.12 (m, 1H), 1.65-1.81 (m, 1H)                                                                     | B                    | --                                       |
| 363   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.48-7.58 (m, 3H), 7.38 (dd, <i>J</i> =7.32, 10.67 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> =8.10 Hz, 2H), 7.00 (t, <i>J</i> =55.86 Hz, 1H), 5.35-5.43 (m, 2H), 4.20-4.48 (m, 1H), 3.42 (ddd, <i>J</i> =3.39, 7.08, 8.91 Hz, 1H), 3.36-3.38 (m, 1H), 2.99-3.08 (m, 1H), 2.91-2.99 (m, 1H), 2.80 (dd, <i>J</i> =8.60, 12.57 Hz, 1H), 1.98-2.11 (m, 1H), 1.65-1.82 (m, 1H)                                                            | B                    | --                                       |
| 364   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.43-7.52 (m, 3H), 7.27 (br d, <i>J</i> =8.17 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.79 Hz, 1H), 5.35-5.43 (m, 2H), 4.31-4.42 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.36-3.38 (m, 1H), 2.98-3.07 (m, 1H), 2.94 (tdd, <i>J</i> =4.20, 7.94, 14.40 Hz, 1H), 2.80 (dd, <i>J</i> =8.68, 12.57 Hz, 1H), 1.69-1.86 (m, 1H)                                                                                                       | B                    | --                                       |

| Ej. # | Frec., Solvente             | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Estado de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|
| 365   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub>  | <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.65 (d, <i>J</i> =8.23 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46-7.57 (m, 3H), 7.34 (d, <i>J</i> =7.71 Hz, 1H), 5.39-5.47 (m, 2H), 4.20-4.48 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.35-3.38 (m, 1H), 2.91-3.06 (m, 2H), 2.80 (dd, <i>J</i> =8.68, 12.57 Hz, 1H), 1.98-2.11 (m, 1H), 1.69-1.85 (m, 1H)                                                                                                          | B                    | --                                       |
| 366   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub>  | 7.76 (d, <i>J</i> =7.71 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.44 (t, <i>J</i> =8.87 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1H), 5.34-5.42 (m, 2H), 4.27-4.50 (m, 1H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.15-3.26 (m, 1H), 3.00-3.13 (m, 1H), 2.91-3.00 (m, 1H), 2.80 (dd, <i>J</i> =8.60, 12.57 Hz, 1H), 1.99-2.16 (m, 1H), 1.72-1.87 (m, 1H)                                                                                                           | B                    | --                                       |
| 367   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub>  | 7.50 (dd, <i>J</i> =7.43, 11.17 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> =7.32, 10.74 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> =5.66 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 5.30-5.37 (m, 2H), 4.26-4.51 (m, 1H), 3.39-3.49 (m, 1H), 3.36-3.38 (m, 1H), 2.92-3.07 (m, 2H), 2.80 (dd, <i>J</i> =8.64, 12.53 Hz, 1H), 1.96-2.14 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 1H)                                                                                                | B                    | --                                       |
| 368   | 400MHz d <sub>4</sub> -MeOH | 7.47-7.53 (m, 1H), 7.09-7.23 (m, 5H), 7.00-7.08 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 2.92-3.06 (m, 2H), 2.86 (dd, <i>J</i> =8.81, 11.71 Hz, 1H), 1.92-2.04 (m, 1H), 1.82 (td, <i>J</i> =4.07, 13.42 Hz, 1H), 1.64-1.76 (m, 1H), 1.30-1.45 (m, 1H)                                                                                                                                                                     | --                   | --                                       |
| 369   | 600MHz D <sub>6</sub> -DMSO | 7.98-8.03 (m, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> =7.79 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =8.41 Hz, 2H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 2.81-2.95 (m, 2H), 2.69 (br d, <i>J</i> =2.49 Hz, 1H), 1.81-1.88 (m, 1H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.54-1.65 (m, 1H), 1.16-1.28 (m, 1H)                                                                                                                                                 | --                   | --                                       |
| 370   | 500MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 7.89 (br d, <i>J</i> =8.04 Hz, 2H), 7.44 (br d, <i>J</i> =7.53 Hz, 1H), 7.39 (br d, <i>J</i> =8.04 Hz, 2H), 7.15 (br d, <i>J</i> =7.79 Hz, 1H), 7.09 (br t, <i>J</i> =7.14 Hz, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.40 (br d, <i>J</i> =10.38 Hz, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 2.83-2.92 (m, 2H), 2.63-2.71 (m, 1H), 1.82 (br dd, <i>J</i> =3.37, 8.04 Hz, 1H), 1.71 (br dd, <i>J</i> =4.54, 8.69 Hz, 1H), 1.52-1.65 (m, 1H), 1.15-1.27 (m, 1H) | --                   | --                                       |
| 371   | 500MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 9.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 (br d, <i>J</i> =8.56 Hz, 2H), 7.43 (br d, <i>J</i> =7.27 Hz, 1H), 7.33 (br d, <i>J</i> =8.56 Hz, 2H), 7.19 (br d, <i>J</i> =7.53 Hz, 1H), 6.99-7.12 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.43 (br d, <i>J</i> =9.86 Hz, 1H), 2.83-2.95 (m, 2H), 2.61-2.71 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 1H), 1.72 (br dd, <i>J</i> =3.63, 9.08 Hz, 1H), 1.56-1.65 (m, 1H), 1.15-1.30 (m, 1H)                                                     | --                   | --                                       |

| Ej. # | Frec., Solvente | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 372   | 500MHz d6-DMSO  | 7.90 (br d, <i>J</i> =7.01 Hz, 1H), 7.62 (br t, <i>J</i> =7.27 Hz, 1H), 7.42-7.53 (m, 2H), 7.10 (br dd, <i>J</i> =4.80, 7.14 Hz, 2H), 7.00-7.06 (m, 1H), 6.97 (br d, <i>J</i> =7.78 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.30-3.43 (m, 2H), 2.76-2.91 (m, 3H), 2.61 (br dd, <i>J</i> =9.08, 11.68 Hz, 1H), 1.77-1.87 (m, 1H), 1.65-1.74 (m, 1H), 1.52-1.62 (m, 1H)                                                                       | --                    | --                                       |
| 373   | 500MHz d6-DMSO  | 7.48 (br d, <i>J</i> =8.04 Hz, 2H), 7.38 (br d, <i>J</i> =8.04 Hz, 2H), 6.98 (br t, <i>J</i> =7.27 Hz, 1H), 6.86 (br t, <i>J</i> =7.40 Hz, 1H), 6.75 (br d, <i>J</i> =8.04 Hz, 1H), 5.44-5.54 (m, 2H), 3.41 (br d, <i>J</i> =8.82 Hz, 2H), 2.80-2.94 (m, 2H), 2.61-2.69 (m, 1H), 1.86 (br dd, <i>J</i> =3.76, 8.43 Hz, 1H), 1.74-1.81 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.14-1.30 (m, 1H)                                        | --                    | --                                       |
| 374   | 500MHz d6-DMSO  | 7.52 (br d, <i>J</i> =7.01 Hz, 1H), 7.45 (br d, <i>J</i> =7.79 Hz, 1H), 7.32 (br t, <i>J</i> =7.01 Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 6.96-7.13 (m, 3H), 6.79 (br d, <i>J</i> =6.75 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.75-2.90 (m, 3H), 2.61 (br dd, <i>J</i> =9.08, 11.68 Hz, 1H), 1.77-1.87 (m, 1H), 1.67 (br dd, <i>J</i> =3.76, 9.21 Hz, 1H), 1.47-1.61 (m, 1H), 1.10-1.26 (m, 1H)                                                      | --                    | --                                       |
| 375   | 500MHz d6-DMSO  | 7.70 (br d, <i>J</i> =7.79 Hz, 2H), 7.43 (br d, <i>J</i> =7.79 Hz, 1H), 7.34 (br d, <i>J</i> =8.04 Hz, 2H), 7.14 (br d, <i>J</i> =7.79 Hz, 1H), 7.08 (br t, <i>J</i> =7.14 Hz, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.39 (br d, <i>J</i> =9.60 Hz, 2H), 2.78-2.91 (m, 3H), 2.63 (br dd, <i>J</i> =9.34, 11.68 Hz, 1H), 1.81 (br dd, <i>J</i> =3.89, 8.04 Hz, 1H), 1.66-1.76 (m, 1H), 1.52-1.64 (m, 1H), 1.12-1.26 (m, 1H) | --                    | --                                       |
| 376   | 500MHz d6-DMSO  | 7.40-7.47 (m, 1H), 7.23-7.37 (m, 4H), 7.17 (br d, <i>J</i> =8.04 Hz, 1H), 6.96-7.12 (m, 2H), 5.25-5.41 (m, 2H), 3.39 (br d, <i>J</i> =10.90 Hz, 2H), 2.77-2.89 (m, 2H), 2.62 (br dd, <i>J</i> =9.21, 11.81 Hz, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.54-1.75 (m, 2H), 1.12-1.23 (m, 1H)                                                                                                                                                | --                    | --                                       |
| 377   | 500MHz d6-DMSO  | 7.34-7.46 (m, 3H), 7.12-7.21 (m, 3H), 6.96-7.11 (m, 2H), 5.23-5.31 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 2H), 2.78-2.90 (m, 3H), 2.57-2.68 (m, 1H), 1.79-1.88 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 1H), 1.11-1.24 (m, 1H)                                                                                                                                                                                                            | --                    | --                                       |
| 378   | 500MHz d6-DMSO  | 7.43 (br d, <i>J</i> =7.79 Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (br d, <i>J</i> =7.79 Hz, 1H), 6.99-7.12 (m, 3H), 5.24-5.36 (m, 2H), 3.39 (br d, <i>J</i> =10.12 Hz, 2H), 2.78-2.92 (m, 2H), 2.62 (br dd, <i>J</i> =9.08, 11.68 Hz, 1H), 1.79-1.89 (m, 1H), 1.70 (br d, <i>J</i> =3.63 Hz, 1H), 1.53-1.66 (m, 1H), 1.18 (br d, <i>J</i> =10.38 Hz, 1H)                                                           | --                    | --                                       |

| Ej. # | Frec., Solvente | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Estado de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|
| 379   | 500MHz d6-DMSO  | 7.52 (br d, J=8.30 Hz, 1H), 7.47-7.59 (m, 1H), 7.42 (br d, J=7.79 Hz, 1H), 7.25 (br d, J=7.78 Hz, 2H), 6.95-7.18 (m, 3H), 5.25-5.40 (m, 2H), 3.40 (br d, J=11.68 Hz, 2H), 2.79-2.90 (m, 2H), 2.64 (br dd, J=9.21, 11.55 Hz, 1H), 1.92 (br t, J=18.81 Hz, 3H), 1.82 (br dd, J=3.37, 9.08 Hz, 1H), 1.71 (br dd, J=4.02, 9.21 Hz, 1H), 1.60 (br s, 1H), 1.09-1.24 (m, 1H) | --                   | --                                       |
| 380   | 500MHz d6-DMSO  | 7.39-7.49 (m, 3H), 7.22 (br d, J=8.30 Hz, 2H), 7.15 (br d, J=7.79 Hz, 1H), 6.97-7.10 (m, 2H), 5.23-5.34 (m, 2H), 3.41 (br d, J=11.68 Hz, 2H), 2.78-2.91 (m, 2H), 2.59-2.69 (m, 1H), 1.79-1.86 (m, 1H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 6H), 1.12-1.24 (m, 1H)                                                                                                         | ---                  | --                                       |
| 381   | 500MHz d6-DMSO  | 7.53 (br d, J=7.78 Hz, 2H), 7.43 (br d, J=7.53 Hz, 1H), 7.27 (br d, J=7.79 Hz, 2H), 6.96-7.16 (m, 4H), 5.28-5.39 (m, 2H), 3.40 (br d, J=9.86 Hz, 2H), 2.76-2.91 (m, 3H), 2.59-2.68 (m, 1H), 1.83 (br dd, J=3.76, 8.17 Hz, 1H), 1.70 (br dd, J=4.41, 9.34 Hz, 1H), 1.51-1.62 (m, 1H), 1.11-1.25 (m, 1H)                                                                 | ---                  | --                                       |
| 382   | 500MHz d6-DMSO  | 8.37 (br d, J=4.41 Hz, 1H), 7.76 (br d, J=8.30 Hz, 2H), 7.39-7.47 (m, 1H), 7.21 (br d, J=8.04 Hz, 2H), 6.97-7.17 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 3.40 (br d, J=9.08 Hz, 2H), 2.78-2.91 (m, 2H), 2.63 (br dd, J=9.47, 11.29 Hz, 1H), 1.53-1.92 (m, 3H), 1.09-1.24 (m, 1H)                                                                                                        | --                   | --                                       |
| 383   | 500MHz d6-DMSO  | 7.86-7.94 (m, 1H), 7.57-7.66 (m, 1H), 7.36-7.50 (m, 1H), 6.93-7.23 (m, 5H), 5.41 (s, 2H), 2.72-2.93 (m, 3H), 2.57-2.66 (m, 1H), 1.81 (br dd, J=3.11, 4.93 Hz, 1H), 1.65-1.74 (m, 1H), 1.51-1.63 (m, 1H), 1.10-1.26 (m, 1H)                                                                                                                                             | --                   | --                                       |
| 384   | 500MHz d6-DMSO  | 7.41 (br d, J=7.53 Hz, 1H), 7.13-7.20 (m, 3H), 6.96-7.08 (m, 4H), 5.20-5.27 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.41 (br d, J=12.20 Hz, 2H), 2.81-2.89 (m, 2H), 2.63 (br dd, J=9.08, 11.68 Hz, 1H), 1.79-1.88 (m, 1H), 1.72 (br dd, J=3.89, 8.56 Hz, 1H), 1.61 (br dd, J=3.89, 10.90 Hz, 1H), 1.18 (br d, J=10.38 Hz, 1H)                                                           | --                   | --                                       |
| 385   | 500MHz d6-DMSO  | 7.71 (br d, J=8.30 Hz, 2H), 7.44 (br d, J=7.78 Hz, 1H), 7.38 (br d, J=8.04 Hz, 2H), 7.18 (br d, J=7.79 Hz, 1H), 6.99-7.12 (m, 2H), 5.36-5.45 (m, 2H), 3.37 (br d, J=11.68 Hz, 2H), 2.71-2.89 (m, 2H), 1.76-1.84 (m, 1H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.48-1.61 (m, 2H), 1.11-1.22 (m, 1H)                                                                                       | --                   | --                                       |
| 386   | 500MHz d6-DMSO  | 7.41 (br d, J=7.79 Hz, 1H), 6.96-7.16 (m, 5H), 7.16 (br s, 1H), 5.15-5.29 (m, 2H), 3.40 (br d, J=11.42 Hz, 2H), 2.79-2.89 (m, 2H), 2.58-2.67 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.79-1.87 (m, 1H), 1.69 (br d, J=3.63 Hz, 1H), 1.54-1.65 (m, 1H), 1.13-1.22 (m, 1H)                                                                                                                | ---                  | --                                       |

| Ej. # | Frec., Solvente | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 387   | 500MHz d6-DMSO  | 7.41 (br d, J=7.53 Hz, 1H), 7.11-7.27 (m, 5H), 6.97-7.09 (m, 2H), 5.21-5.35 (m, 2H), 3.39 (br d, J=11.94 Hz, 2H), 2.79-2.89 (m, 2H), 2.62 (br dd, J=9.21, 11.55 Hz, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.71 (br dd, J=3.63, 8.56 Hz, 1H), 1.54-1.65 (m, 1H), 1.08-1.25 (m, 1H)                                                                               | --                    | --                                       |
| 388   | 500MHz d6-DMSO  | 8.05 (s, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.46 (br d, J=7.79 Hz, 1H), 7.02-7.12 (m, 1H), 6.90-7.02 (m, 3H), 6.56-6.64 (m, 1H), 5.90 (br d, J=5.97 Hz, 2H), 4.32 (s, 3H), 3.40 (br d, J=10.90 Hz, 2H), 2.89-2.96 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.70 (br dd, J=8.69, 11.81 Hz, 1H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.11-1.26 (m, 1H) | --                    | --                                       |
| 389   | 500MHz d6-DMSO  | 7.40-7.45 (m, 1H), 7.24-7.32 (m, 1H), 7.16 (br d, J=7.79 Hz, 1H), 6.96-7.11 (m, 3H), 5.26-5.33 (m, 1H), 3.37 (br d, J=1.56 Hz, 2H), 2.77-2.91 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 1H), 1.80-1.87 (m, 1H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.52-1.64 (m, 1H), 1.09-1.24 (m, 1H)                                                                                              | --                    | --                                       |
| 390   | 500MHz d6-DMSO  | 7.33-7.45 (m, 2H), 7.16-7.30 (m, 2H), 7.00-7.11 (m, 2H), 6.95 (br s, 1H), 5.22-5.33 (m, 2H), 3.39 (br d, J=11.16 Hz, 2H), 2.85 (br d, J=9.60 Hz, 2H), 2.63 (br dd, J=9.34, 11.68 Hz, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.71 (br d, J=3.63 Hz, 1H), 1.59 (br dd, J=2.47, 10.51 Hz, 1H), 1.12-1.24 (m, 1H)                                                    | --                    | --                                       |
| 391   | 500MHz d6-DMSO  | 7.53 (br t, J=7.91 Hz, 1H), 7.43 (br d, J=7.53 Hz, 1H), 7.23 (br d, J=8.82 Hz, 1H), 7.18 (br d, J=7.78 Hz, 1H), 6.99-7.12 (m, 2H), 6.94 (br d, J=7.78 Hz, 1H), 5.25-5.34 (m, 2H), 3.38 (br d, J=11.42 Hz, 2H), 2.80-2.91 (m, 2H), 2.63 (br dd, J=9.34, 11.68 Hz, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.60 (br s, 1H), 1.12-1.24 (m, 1H)    | --                    | --                                       |
| 392   | 500MHz d6-DMSO  | 7.92 (s, 1H), 7.84 (br d, J=7.53 Hz, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.44 (br d, J=7.01 Hz, 1H), 7.35 (br d, J=7.01 Hz, 1H), 7.04-7.16 (m, 3H), 5.47-5.57 (m, 2H), 3.38-3.46 (m, 2H), 2.85-2.96 (m, 2H), 2.69 (br dd, J=9.08, 11.42 Hz, 1H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.77 (br dd, J=4.15, 8.82 Hz, 1H), 1.61-1.70 (m, 1H), 1.18-1.29 (m, 1H)                   | --                    | --                                       |
| 393   | 500MHz d6-DMSO  | 7.41 (br d, J=7.53 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (br d, J=7.53 Hz, 1H), 6.99-7.12 (m, 4H), 5.17-5.25 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.40 (br d, J=9.86 Hz, 2H), 2.79-2.91 (m, 2H), 2.62 (br dd, J=9.34, 11.68 Hz, 1H), 1.84 (br dd, J=4.02, 8.17 Hz, 1H), 1.72 (br d, J=3.37 Hz, 1H), 1.53-1.66 (m, 2H), 1.10-1.25 (m, 1H)                                  | --                    | --                                       |

| Ej. # | Frec., Solvente             | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 394   | 500MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 8.15 (br d, J=1.30 Hz, 1H), 7.75 (br dd, J=1.17, 7.91 Hz, 1H), 7.46 (br d, J=8.04 Hz, 1H), 7.00-7.14 (m, 3H), 6.88 (br d, J=8.04 Hz, 1H), 5.33-5.44 (m, 2H), 3.15-3.24 (m, 2H), 2.74-2.89 (m, 2H), 2.60 (br dd, J=9.34, 11.42 Hz, 1H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.46-1.57 (m, 1H), 1.09-1.25 (m, 1H)                            | --                    | --                                       |
| 395   | 500MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 7.66-7.74 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.00-7.16 (m, 3H), 6.79 (br d, J=8.30 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.14-3.27 (m, 2H), 2.73-2.91 (m, 2H), 2.60 (br dd, J=9.21, 11.81 Hz, 1H), 1.77-1.86 (m, 1H), 1.67-1.74 (m, 1H), 1.50-1.61 (m, 1H), 1.09-1.20 (m, 1H)                                                                   | --                    | --                                       |
| 396   | 500MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 7.54-7.58 (m, 1H), 7.44 (br d, J=7.27 Hz, 1H), 7.33 (br d, J=8.04 Hz, 1H), 6.98-7.14 (m, 3H), 6.71-6.77 (m, 1H), 5.20-5.27 (m, 1H), 5.18-5.28 (m, 1H), 3.10-3.23 (m, 2H), 2.75-2.88 (m, 2H), 2.58-2.64 (m, 1H), 1.79-1.84 (m, 1H), 1.64-1.71 (m, 1H), 1.51-1.58 (m, 1H), 1.16 (br dd, J=8.04, 10.90 Hz, 1H)                                  | --                    | --                                       |
| 397   | 500MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 8.11 (br d, J=2.08 Hz, 1H), 7.67-7.74 (m, 1H), 7.46 (br d, J=8.30 Hz, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.04 (br d, J=7.53 Hz, 1H), 6.95 (br d, J=8.56 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.17-3.26 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H), 2.57-2.65 (m, 1H), 1.77-1.86 (m, 1H), 1.66-1.75 (m, 1H), 1.53-1.62 (m, 1H), 1.14-1.22 (m, 1H)                                      | --                    | --                                       |
| 398   | 400MHz MeOD                 | 7.69-7.76 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.46 (d, J=8.09 Hz, 2H), 7.11-7.19 (m, 1H), 6.95-7.07 (m, 2H), 5.91 (q, J=7.12 Hz, 1H), 3.43 (dd, J=3.73, 11.61 Hz, 1H), 3.27-3.31 (m, 1H), 2.95-3.08 (m, 2H), 2.87 (dd, J=8.91, 11.61 Hz, 1H), 1.96-2.00 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 1H), 1.69-1.83 (m, 1H), 1.33-1.47 (m, 1H)          | --                    | --                                       |
| 399   | 400MHz MeOD                 | Mezcla de diastereómeros: 7.0-7.78 (m, 2H), 7.52 (d, J=7.88 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=6.32, 7.98 Hz, 2H), 7.15 (dt, J=1.24, 7.57 Hz, 1H), 6.94-7.07 (m, 2H), 5.86-5.98 (m, 1H), 3.40-3.54 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.97-3.09 (m, 2H), 2.86 (ddd, J=8.91, 11.51, 16.27 Hz, 1H), 2.00 (dd, J=7.36, 8.19 Hz, 3H), 1.68-1.92 (m, 2H), 1.32-1.45 (m, 1H) | --                    | --                                       |
| 400   | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 8.03 (br s, 3H), 7.79 (d, J=7.67 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.11-7.25 (m, 3H), 5.44 (s, 2H), 3.66 (br dd, J=3.01, 12.54 Hz, 1H), 3.47 (br d, J=2.90 Hz, 1H), 3.25-3.34 (m, 1H), 3.21 (dd, J=8.50, 12.23 Hz, 1H), 2.98-3.09 (m, 1H), 1.95-2.03 (m, 1H), 1.79-1.90 (m, 1H), 1.53-1.71 (m, 2H)                | --                    | --                                       |

| Ej. # | Frec., Solvente                    | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC         |
|-------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------|
| 494   | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.77 (s, 2H), 7.39-7.45 (m, 1H), 6.98 (dd, J=2.34, 8.82 Hz, 1H), 6.85-6.93 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.90 (td, J=3.60, 7.07 Hz, 1H), 3.31-3.44 (m, 3H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.06-3.15 (m, 1H), 3.03 (td, J=3.50, 7.01 Hz, 1H), 1.77-1.93 (m, 2H)                                                                                                    | B                     | Chiralpak ID, 25% de IPA con 0.2% de DEA, pico 1 |
| 495   | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 7.42-7.47 (m, 1H), 7.31 (d, J=1.82 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=1.95, 8.43 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.38-4.55 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 2H), 3.71-3.75 (m, 2H), 3.67-3.70 (m, 2H), 3.59-3.65 (m, 2H), 3.53 (br d, J=12.46 Hz, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.16-3.22 (m, 1H), 3.07-3.15 (m, 1H), 2.97 (dd, J=8.56, 12.46 Hz, 1H), 2.18-2.29 (m, 1H), 1.89-2.01 (m, 1H) | B                     | Chiralpak IC, 35% de MeOH pico 1                 |
| 496   | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 8.77 (s, 2H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 6.83-6.90 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.90 (td, J=3.44, 7.14 Hz, 1H), 3.24-3.45 (m, 4H), 3.11-3.18 (m, 1H), 2.99-3.05 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 2H)                                                                                                                                                 | B                     | Chiralpak ID, 25% de IPA con 0.2% de DEA, pico 2 |
| 497   | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 7.45-7.50 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.41-4.58 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 2H), 3.70 (td, J=4.57, 16.28 Hz, 4H), 3.60-3.66 (m, 2H), 3.56 (dd, J=1.95, 4.23, 12.42 Hz, 1H), 3.41-3.48 (m, 1H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.10-3.16 (m, 1H), 2.99 (dd, J=8.69, 12.59 Hz, 1H), 2.18-2.30 (m, 1H), 1.89-2.02 (m, 1H)          | B                     | Chiralpak IC, 35% de MeOH pico 2                 |
| 498   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 8.97 (s, 2H), 7.50 (dd, J=7.59, 11.09 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=7.36, 10.94 Hz, 1H), 5.93 (q, J=7.19 Hz, 1H), 4.36-4.57 (m, 1H), 3.38-3.56 (m, 1H), 3.22 (br d, J=7.24 Hz, 1H), 2.94-3.00 (m, 1H), 2.88 (dd, J=8.76, 12.34 Hz, 1H), 2.37-2.47 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H), 1.88 (d, J=7.16 Hz, 4H)                                                    | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA pico 1                |
| 499   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 8.92-8.95 (m, 1H), 8.53-8.56 (m, 1H), 8.35 (dd, J=2.10, 8.17 Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.10 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.17 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.33-4.44 (m, 1H), 3.51-3.70 (m, 1H), 3.14-3.19 (m, 1H), 2.81-2.91 (m, 1H), 2.51-2.55 (m, 1H), 2.37-2.47 (m, 1H), 2.02-2.09 (m, 1H), 1.62-1.76 (m, 1H)                                                    | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA pico 1                |
| 500   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 7.45-7.54 (m, 1H), 7.26-7.42 (m, 1H), 5.01-5.18 (m, 2H), 4.35-4.54 (m, 2H), 4.22 (q, J=9.60 Hz, 2H), 3.32-3.41 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 1H), 2.94-3.07 (m, 3H), 2.81 (dd, J=8.17, 12.59 Hz, 1H), 2.65-2.74 (m, 1H), 2.02-2.19 (m, 1H), 1.77 (br d, J=9.86 Hz, 1H)                                                                                 | --                    | --                                               |
| 501   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 7.57-7.62 (m, 2H), 7.51 (dd, J=7.40, 11.13 Hz, 1H), 7.32 (d, J=3.50 Hz, 1H), 5.37-5.43 (m, 2H), 4.36-4.48 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.51 (br d, J=13.00 Hz, 1H), 3.13-3.23 (m, 2H), 2.99-3.10 (m, 1H), 2.79-2.84 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 1H)                                                                                     | --                    | --                                               |

| Ej. # | Frec., Solvente                    | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 502   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 8.43 (br s, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> =8.51 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> =2.06, 8.45 Hz, 2H), 4.98-5.07 (m, 2H), 4.73-4.92 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 2H), 3.34 (br s, 1H), 2.77-3.13 (m, 6H), 2.51-2.55 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 1H)                                                                                                                                                                         | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA, pico 1       |
| 503   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | <sup>1</sup> 7.41 (dd, <i>J</i> =4.87, 8.68 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> =2.49, 9.19 Hz, 1H), 6.94 (ddd, <i>J</i> =2.53, 8.64, 10.08 Hz, 1H), 4.67-4.80 (m, 2H), 4.50-4.65 (m, 1H), 4.22-4.33 (m, 2H), 3.94 (t, <i>J</i> =7.71 Hz, 2H), 3.39-3.57 (m, 1H), 3.23-3.39 (m, 1H), 2.96-3.10 (m, 1H), 2.88 (dd, <i>J</i> =8.99, 12.57 Hz, 1H), 2.52-2.55 (m, 1H), 2.29 (quin, <i>J</i> =7.69 Hz, 2H), 2.11-2.20 (m, 1H), 1.80-1.88 (m, 1H) | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA, pico 1       |
| 504   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 7.35-7.48 (m, 2H), 4.99-5.12 (m, 2H), 4.40-4.47 (m, 1H), 4.30-4.39 (m, 1H), 3.90 (br d, <i>J</i> =13.23 Hz, 1H), 3.15-3.30 (m, 4H), 2.94-3.04 (m, 2H), 2.90 (br t, <i>J</i> =11.64 Hz, 1H), 2.69-2.84 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 1H), 1.91-2.03 (m, 1H), 1.71-1.89 (m, 1H), 1.54-1.67 (m, 2H)                                                                                                                                            | --                    | --                                       |
| 505   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 7.40-7.52 (m, 3H), 6.92 (dd, <i>J</i> =5.14, 10.98 Hz, 1H), 5.14-5.18 (m, 1H), 5.08-5.12 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.78-3.89 (m, 2H), 3.20-3.29 (m, 2H), 2.93-3.03 (m, 2H), 2.75-2.83 (m, 2H), 2.37-2.46 (m, 1H), 1.92-2.11 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 1H)                                                                                                                                                                    | --                    | --                                       |
| 506   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 7.45 (d, <i>J</i> =1.87 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> =8.49 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> =2.02, 8.49 Hz, 1H), 4.94-5.04 (m, 2H), 4.33-4.48 (m, 1H), 3.28-3.38 (m, 1H), 2.96-3.13 (m, 6H), 2.88 (s, 3H), 2.76-2.85 (m, 1H), 1.99-2.16 (m, 1H), 1.74-1.87 (m, 1H)                                                                                                                                                                          | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA, pico 2       |
| 507   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 7.46 (dd, <i>J</i> =7.43, 11.17 Hz, 1H), 7.39 (t, <i>J</i> =8.84 Hz, 1H), 5.06-5.19 (m, 1H), 4.93 (br t, <i>J</i> =18.33 Hz, 1H), 4.06-4.13 (m, 1H), 3.80-3.93 (m, 2H), 3.49-3.60 (m, 1H), 3.36-3.48 (m, 1H), 3.28-3.30 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.17 (d, <i>J</i> =5.06 Hz, 1H), 2.88-3.05 (m, 2H), 2.73-2.83 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 1H), 2.00-2.16 (m, 1H), 1.92 (br s, 1H), 1.73-1.89 (m, 1H), 1.06-1.18 (m, 3H)               | --                    | --                                       |
| 508   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 8.97 (s, 2H), 7.50 (dd, <i>J</i> =7.59, 11.09 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> =7.36, 10.94 Hz, 1H), 5.93 (q, <i>J</i> =7.19 Hz, 1H), 4.36-4.57 (m, 1H), 3.38-3.56 (m, 1H), 3.22 (br d, <i>J</i> =7.24 Hz, 1H), 2.94-3.00 (m, 1H), 2.88 (dd, <i>J</i> =8.76, 12.34 Hz, 1H), 2.37-2.47 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H), 1.88 (d, <i>J</i> =7.16 Hz, 4H)                                                                                         | B                     | Chiralpak AD-H, 25% de IPA, pico 2       |
| 509   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 6.73 (dd, <i>J</i> =2.26, 8.95 Hz, 1H), 6.56-6.64 (m, 1H), 5.03-5.12 (m, 2H), 4.29-4.49 (m, 1H), 4.22 (q, <i>J</i> =9.58 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.18 (br d, <i>J</i> =12.53 Hz, 1H), 2.89-3.00 (m, 3H), 2.68-2.77 (m, 1H), 2.07 (ddd, <i>J</i> =4.01, 8.91, 13.08 Hz, 1H), 1.70-1.86 (m, 1H)                                                                                                                           | B                     | SFC: Whelk-01, 25% de metanol Pico 2     |



| Ej. # | Frec., Solvente                    | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Estado de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC             |
|-------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------|
| 510   | 600MHz<br>DMSO –<br>d <sub>6</sub> | 7.47 (dd, <i>J</i> =7.47, 11.13 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> =7.36, 10.70 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.33-4.445 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 2H), 3.38-3.45 (m, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 2.91-3.04 (m, 2H), 2.78 (dd, <i>J</i> =8.64, 12.53 Hz, 1H), 2.06-2.14 (m, 1H), 1.71-1.87 (m, 5H), 1.57-1.66 (m, 4H), 1.43-1.57 (m, 4H)                                                                                                                   | --                   | --                                                   |
| 511   | 600MHz<br>DMSO –<br>d <sub>6</sub> | 8.39 (d, <i>J</i> =1.32 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> =1.52, 2.61 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> =2.57 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> =9.08 Hz, 1H), 7.42 (t, <i>J</i> =8.88 Hz, 1H), 5.04-5.14 (m, 2H), 4.34-4.35 (m, 1H), 3.67-3.79 (m, 4H), 3.58-3.66 (m, 4H), 3.23-3.28 (m, 1H), 2.96-3.05 (m, 2H), 2.80 (dd, <i>J</i> =8.06, 12.57 Hz, 1H), 2.07-2.15 (m, 1H), 1.74-1.92 (m, 2H)                                                           | --                   | --                                                   |
| 512   | 600MHz<br>DMSO –<br>d <sub>6</sub> | 7.46 (t, <i>J</i> =9.16 Hz, 1H), 7.39 (t, <i>J</i> =9.02 Hz, 1H), 4.95-5.07 (m, 2H), 4.36-4.44 (m, 1H), 4.18 (br t, <i>J</i> =11.64 Hz, 1H), 3.83-3.97 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.13-3.26 (m, 3H), 2.93-3.05 (m, 2H), 2.73-2.89 (m, 2H), 2.68 (t, <i>J</i> =3.97, 10.94 Hz, 1H), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.09 (br d, <i>J</i> =13.16 Hz, 1H), 1.89-1.98 (m, 1H), 1.74-1.89 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 1H)                     | --                   | --                                                   |
| 513   | 600MHz<br>DMSO –<br>d <sub>6</sub> | 7.46 (dd, <i>J</i> =7.43, 11.02 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> =7.55, 10.35 Hz, 1H), 5.07-5.18 (m, 1H), 4.93 (dd, <i>J</i> =14.95, 17.28 Hz, 1H), 4.33-4.48 (m, 1H), 4.09-4.16 (br d, <i>J</i> =13.00 Hz, 1H), 3.82-3.93 (m, 2H), 3.53 (dt, <i>J</i> =2.37, 11.46 Hz, 1H), 3.19-3.30 (m, 2H), 2.90-3.05 (m, 2H), 2.69-2.84 (m, 2H), 2.44-2.48 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 1.72-1.90 (m, 2H), 1.39-1.52 (m, 2H), 0.85-0.97 (m, 3H)        | --                   | --                                                   |
| 514   | 600MHz<br>DMSO –<br>d <sub>6</sub> | 7.20-7.26 (m, 2H), 6.95 (ddd, <i>J</i> =2.49, 8.74, 9.87 Hz, 1H), 4.71-4.77 (m, 2H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 2H), 3.94 (t, <i>J</i> =7.71 Hz, 2H), 3.45-3.63 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.14-3.35 (m, 1H), 2.98-3.12 (m, 1H), 2.93 (dd, <i>J</i> =9.19, 12.69 Hz, 1H), 2.28 (quin, <i>J</i> =7.69 Hz, 2H), 2.08-2.23 (m, 1H), 1.79-1.89 (m, 1H)                                                                             | B                    | SFC:<br>Chiralpak IC,<br>40% de<br>metanol<br>pico 2 |
| 515   | 600MHz<br>DMSO –<br>d <sub>6</sub> | 7.69 (d, <i>J</i> =8.32 Hz, 2H), 7.48-7.65 (m, 7H), 5.67-5.99 (m, 1H), 5.17-5.57 (m, 1H), 4.36-4.51 (m, 2H), 3.86 (br s, 1H), 3.49 (br d, <i>J</i> =11.99 Hz, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 2.90-3.03 (m, 2H), 2.67-2.84 (m, 1H), 2.12 (br s, 1H), 1.68-1.84 (m, 1H)                                                                                                                                                                        | --                   | --                                                   |
| 516   | 600MHz<br>DMSO –<br>d <sub>6</sub> | 7.46 (dd, <i>J</i> =7.47, 11.13 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> =7.32, 10.74 Hz, 1H), 4.94-5.04 (m, 2H), 4.28 (br d, <i>J</i> =12.85 Hz, 1H), 3.93 (br d, <i>J</i> =13.23 Hz, 1H), 3.21-3.29 (m, 2H), 3.09 (br t, <i>J</i> =11.91 Hz, 1H), 2.93-3.03 (m, 2H), 2.78 (dt, <i>J</i> =8.41, 12.53 Hz, 1H), 2.59-2.65 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H), 1.67-1.82 (m, 4H), 1.63 (br d, <i>J</i> =10.98 Hz, 2H), 1.10-1.18 (m, 1H), 0.90-1.00 (m, 3H) | --                   | --                                                   |

| Ej. # | Frec., Solvente              | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Estado de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC                         |
|-------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------|
| 517   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 8.47 (d, J=5.76 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=4.87, 8.68 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=2.49, 9.26 Hz, 1H), 6.91 (ddd, J=2.57, 8.68, 10.08 Hz, 1H), 6.85 (d, J=5.84 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.27-4.43 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.37-3.48 (m, 2H), 2.98-3.06 (m, 1H), 2.91 (ddd, J=4.17, 7.93, 14.39 Hz, 1H), 2.80 (dd, J=8.64, 12.46 Hz, 1H), 1.93-2.09 (m, 1H), 1.65-1.79 (m, 1H)                                                                | B                    | SFC: columna analítica Chiralpak OD, 15% de isopropanol Pico 1   |
| 518   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.46 (t, J=8.90 Hz, 1H), 7.40 (t, J=9.01 Hz, 1H), 5.13 (dd, J=12.96, 17.56 Hz, 1H), 4.93 (br t, J=16.66 Hz, 1H), 4.32-4.49 (m, 1H), 4.02-4.21 (m, 1H), 3.82-3.93 (m, 2H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.19-3.28 (m, 3H), 2.90-3.06 (m, 3H), 2.72-2.83 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 1H), 1.79 (br s, 1H), 1.39-1.54 (m, 1H), 0.86-0.97 (m, 3H)                                                                                              | --                   | --                                                               |
| 519   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 8.81-9.03 (m, 1H), 8.27-8.41 (m, 2H), 7.63-7.75 (m, 1H), 7.38-7.55 (m, 1H), 5.85-5.99 (m, 2H), 4.19-4.51 (m, 3H), 2.83-2.95 (m, 1H), 2.63-2.78 (m, 1H), 1.94-2.14 (m, 1H), 1.69-1.86 (m, 1H), 1.41-1.58 (m, 1H)                                                                                                                                                                                                             | B                    | SFC: columna analítica Regis Whelk-O, 35% de isopropanol. Pico 2 |
| 520   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 8.63 (br s, 2H), 7.22-7.35 (m, 2H), 7.11-7.22 (m, 2H), 4.74-4.85 (m, 2H), 4.28 (t, J=7.63 Hz, 1H), 3.94 (br t, J=7.71 Hz, 1H), 3.43-3.78 (m, 6H), 3.04-3.20 (m, 1H), 2.38-2.59 (m, 3H), 2.21-2.32 (m, 1H), 1.81-1.98 (m, 1H)                                                                                                                                                                                                | --                   | --                                                               |
| 521   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.34-7.51 (m, 4H), 7.24 (br s, 1H), 4.91-5.16 (m, 3H), 4.66 (br dd, J=2.65, 17.20 Hz, 1H), 4.32-4.48 (m, 1H), 3.84-3.90 (m, 1H), 3.17 (d, J=4.13 Hz, 1H), 2.93-3.05 (m, 2H), 2.61-2.74 (m, 1H), 2.07-2.22 (m, 1H), 1.74-1.89 (m, 2H), 1.64 (br d, J=12.77 Hz, 2H), 1.42-1.57 (m, 2H), 1.26-1.38 (m, 2H)                                                                                                                     | --                   | --                                                               |
| 522   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.48 (dd, J=7.51, 10.78 Hz, 1H), 7.33-7.43 (m, 1H), 7.04 (d, J=2.73 Hz, 2H), 7.04 (m, 1H), 5.20-5.38 (m, 1H), 4.90-5.05 (m, 2H), 4.75-4.87 (m, 1H), 4.68 (dd, J=6.85, 15.88 Hz, 1H), 3.67 (dt, J=8.25, 13.04 Hz, 1H), 3.38-3.52 (m, 1H), 3.26 (br d, J=5.22 Hz, 1H), 3.09-3.23 (m, 3H), 2.88-3.05 (m, 1H), 2.79-2.86 (m, 1H), 2.57-2.70 (m, 1H), 2.51-2.57 (m, 1H), 2.31-2.47 (m, 2H), 1.95-2.11 (m, 1H), 1.71-1.87 (m, 1H) | --                   | --                                                               |
| 523   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.44-7.63 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 1H), 4.96-5.13 (m, 2H), 4.24-4.50 (m, 1H), 3.41 (br s, 1H), 3.21 (br s, 1H), 2.96-3.03 (m, 2H), 2.33-2.46 (m, 2H), 2.17-2.32 (m, 1H), 2.10 (br d, J=10.20 Hz, 1H), 1.88 (br d, J=6.85 Hz, 1H), 1.77 (br d, J=8.49 Hz, 1H), 1.67 (br d, J=9.81 Hz, 1H), 1.62 (br s, 1H), 1.56 (br s, 2H), 1.43-1.53 (m, 1H), 1.30-1.42 (m, 3H), 1.21-1.30 (m, 2H), 1.07-1.21 (m, 2H), 0.90-1.06 (m, 1H)     | --                   | --                                                               |

| Ej. # | Frec., Solvente              | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC                       |
|-------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------|
| 524   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 8.47 (d, <i>J</i> =5.84 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> =9.56 Hz, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 5.32-5.40 (m, 2H), 4.37-4.44 (m, 1H), 4.28-4.35 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.45-3.54 (m, 2H), 3.03-3.10 (m, 1H), 2.83 (dd, <i>J</i> =8.68, 12.50 Hz, 1H), 2.03-2.10 (m, 1H), 1.65-1.80 (m, 1H)                                                                                                                            | B                     | SFC: columna analítica Chiralpak OD, 15% de isopropanol pico 2 |
| 525   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.36-7.49 (m, 2H), 5.09-5.19 (m, 2H), 4.93-5.05 (m, 2H), 4.36-4.44 (m, 1H), 3.61 (td, <i>J</i> =8.79, 13.18 Hz, 1H), 3.37-3.49 (m, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.10-3.24 (m, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.93-3.05 (m, 3H), 2.74-2.83 (m, 3H), 2.18-2.34 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.73-1.91 (m, 1H)                                                                                                                                     | --                    | --                                                             |
| 526   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.45-7.58 (m, 2H), 5.02-5.14 (m, 2H), 4.40-4.49 (m, 1H), 4.33-4.40 (m, 1H), 3.36-3.51 (m, 1H), 3.22-3.29 (m, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.93-3.12 (m, 4H), 2.77 (ddd, <i>J</i> =4.17, 8.31, 12.59 Hz, 1H), 2.34-2.47 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 1H), 1.74-1.92 (m, 1H), 1.06 (br d, <i>J</i> =8.33 Hz, 2H), 0.94-1.03 (m, 2H)                                                                                                             | --                    | --                                                             |
| 527   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.36-7.51 (m, 2H), 4.95-5.24 (m, 2H), 4.71-4.86 (m, 1H), 4.45-4.54 (m, 1H), 4.32-4.38 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.24-3.31 (m, 2H), 3.09-3.22 (m, 2H), 2.92-3.04 (m, 2H), 2.73-2.81 (m, 1H), 2.23-2.39 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 1H), 1.65-1.92 (m, 3H), 1.25 (t, <i>J</i> =7.05 Hz, 2H), 1.05 (br t, <i>J</i> =6.77 Hz, 1H)                                                                                 | --                    | --                                                             |
| 528   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.46-7.54 (m, 2H), 5.00-5.15 (m, 2H), 4.68-4.86 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.91-4.00 (m, 1H), 3.75 (br t, <i>J</i> =5.29 Hz, 1H), 3.57-3.68 (m, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 2.95-3.06 (m, 2H), 2.51-2.65 (m, 1H), 2.15-2.22 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H)                                                                                                                                                                                | --                    | --                                                             |
| 529   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.46 (dd, <i>J</i> =7.51, 11.09 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> =7.32, 10.74 Hz, 1H), 4.95-5.08 (m, 2H), 4.28-4.38 (m, 1H), 3.99 (br d, <i>J</i> =13.31 Hz, 1H), 3.46-3.55 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 4H), 3.11-3.23 (m, 1H), 2.93-3.10 (m, 2H), 2.68-2.82 (m, 3H), 2.11 (ddd, <i>J</i> =4.48, 8.31, 12.59 Hz, 1H), 1.89 (quín, <i>J</i> =6.79 Hz, 2H), 1.68-1.82 (m, 5H), 1.64 (dt, <i>J</i> =3.43, 12.26 Hz, 1H), 1.35-1.45 (m, 1H) | --                    | --                                                             |
| 530   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.40-7.48 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 1H), 4.94-5.09 (m, 2H), 3.73-3.91 (m, 2H), 3.42-3.57 (m, 1H), 3.08-3.22 (m, 3H), 2.97-3.05 (m, 3H), 2.79 (tt, <i>J</i> =8.44, 12.15 Hz, 2H), 2.33-2.48 (m, 1H), 2.01-2.16 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 1H), 1.68-1.84 (m, 2H), 1.58-1.66 (m, 1H)                                                                                                                                                   | --                    | --                                                             |

| Ej. # | Frec., Solvente                    | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 531   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 7.46 (t, <i>J</i> =9.14 Hz, 1H), 7.41 (t, <i>J</i> =8.98 Hz, 1H), 5.00-5.12 (m, 2H), 4.35-4.46 (m, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.49 - 3.82 (m, 7H), 3.23-3.30 (m, 1H), 2.94-3.11 (m, 2H), 2.79 (dd, <i>J</i> =8.06, 12.57 Hz, 1H), 2.06-2.17 (m, 1H), 2.00 (br s, 1H), 1.73-1.92 (m, 2H), 0.71-0.80 (m, 4H)                                                                                                                                                          | ---                   | ---                                      |
| 532   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 7.46 (dd, <i>J</i> =7.47, 11.13 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> =7.40, 10.74 Hz, 1H), 7.30 (br d, <i>J</i> =5.37 Hz, 1H), 6.82 (br s, 1H), 4.95-5.06 (m, 2H), 4.31-4.45 (m, 1H), 4.22-4.30 (m, 1H), 3.97 (br d, <i>J</i> =13.16 Hz, 1H), 3.10-3.22 (m, 2H), 2.91-3.09 (m, 3H), 2.66-2.82 (m, 2H), 2.35-2.47 (m, 1H), 2.00-2.16 (m, 1H), 1.77-1.85 (m, 2H), 1.71-1.77 (m, 1H), 1.56-1.68 (m, 1H), 1.36-1.44 (m, 1H)                                                 | --                    | --                                       |
| 533   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 7.36 (t, <i>J</i> =9.19 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (dt, <i>J</i> =7.32, 10.20 Hz, 1H), 4.27-4.45 (m, 1H), 3.63-3.75 (m, 2H), 3.59 (br d, <i>J</i> =11.83 Hz, 1H), 3.11-3.25 (m, 1H), 2.98-2.74-2.92 (m, 3H), 1.90-2.05 (m, 1H), 1.58-1.72 (m, 2H), 1.44 (d, <i>J</i> =7.08 Hz, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> =7.24 Hz, 3H)                                                                                                                             | --                    | --                                       |
| 534   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 7.77 (br dd, <i>J</i> =4.44, 7.32 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> =7.43, 11.09 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> =7.36, 10.70 Hz, 1H), 4.94-5.07 (m, 2H), 4.32-4.44 (m, 1H), 4.24-4.31 (m, 1H), 3.98 (br d, <i>J</i> =13.23 Hz, 1H), 3.26 (br s, 1H), 3.09-3.21 (m, 1H), 2.92-3.07 (m, 2H), 2.66-2.81 (m, 2H), 2.58 (d, <i>J</i> =4.59 Hz, 3H), 2.32-2.47 (m, 2H), 2.10 (br dd, <i>J</i> =3.54, 13.20 Hz, 1H), 1.57-1.86 (m, 4H), 1.33-1.46 (m, 1H)                      | ---                   | ---                                      |
| 535   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 7.32-7.49 (m, 2H), 4.89-5.05 (m, 2H), 4.34-4.45 (m, 1H), 3.69-3.85 (m, 2H), 3.16-3.27 (m, 1H), 2.95-3.12 (m, 4H), 2.72-2.88 (m, 1H), 1.98-2.16 (m, 2H), 1.86 (br d, <i>J</i> =1.71 Hz, 4H), 1.70-1.84 (m, 3H), 1.40-1.59 (m, 2H)                                                                                                                                                                                                                               | --                    | --                                       |
| 536   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 7.46 (dd, <i>J</i> =7.47, 11.13 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> =7.36, 10.70 Hz, 1H), 4.95-5.08 (m, 2H), 4.35-4.44 (m, 3H), 3.98 (br d, <i>J</i> =13.31 Hz, 1H), 3.49 (br s, 2H), 3.38-3.45 (m, 3H), 3.16-3.28 (m, 2H), 2.91-3.04 (m, 3H), 2.71-2.83 (m, 2H), 1.97-2.15 (m, 1H), 1.73-1.91 (m, 1H), 1.57-1.70 (m, 4H), 1.51 (br s, 2H), 1.36-1.46 (m, 3H)                                                                                                          | ---                   | --                                       |
| 537   | 600MHz<br>DMSO -<br>d <sub>6</sub> | 7.46 (dd, <i>J</i> =7.43, 11.09 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> =7.40, 10.74 Hz, 1H), 4.95-5.08 (m, 2H), 4.28-4.39 (m, 1H), 3.99 (br d, <i>J</i> =13.39 Hz, 1H), 3.52 (br t, <i>J</i> =5.99 Hz, 2H), 3.37-3.44 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.13-3.25 (m, 2H), 2.94-3.05 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 1H), 2.70-2.85 (m, 2H), 2.11 (ddd, <i>J</i> =4.44, 8.19, 12.51 Hz, 1H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 5H), 1.58 (quín, <i>J</i> =5.90 Hz, 2H), 1.40-1.53 (m, 5H) | --                    | --                                       |

| Ej. # | Frec., Solvente              | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC  |
|-------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|
| 538   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.47 (dd, <i>J</i> =7.43, 11.17 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> =7.28, 10.70 Hz, 1H), 5.03 (br s, 2H), 4.31-4.46 (m, 2H), 3.55-3.71 (m, 4H), 3.34-3.42 (m, 4H), 3.21-3.28 (m, 3H), 3.04-3.20 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 2H), 2.69-2.81 (m, 1H), 2.26-2.40 (m, 2H), 1.99-2.14 (m, 1H), 1.70-1.86 (m, 1H)                                                                                                                                                                                                                | --                    | --                                        |
| 539   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.46 (dd, <i>J</i> =7.47, 11.13 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> =7.40, 10.74 Hz, 1H), 5.01 (dq, <i>J</i> =9.61, 17.43 Hz, 2H), 4.43 (td, <i>J</i> =4.02, 7.61 Hz, 1H), 4.31-4.38 (m, 1H), 4.29 (br s, 1H), 3.98 (br d, <i>J</i> =13.23 Hz, 1H), 3.83-3.92 (m, 1H), 3.13-3.29 (m, 2H), 2.92-3.04 (m, 4H), 2.73-2.81 (m, 2H), 2.51-2.62 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 1H), 1.71-1.88 (m, 4H), 1.59-1.71 (m, 4H), 1.39 (br s, 2H), 1.09-1.17 (m, 1H), 0.90 (br d, <i>J</i> =6.38 Hz, 2H), 0.85 (br d, <i>J</i> =6.46 Hz, 2H) | --                    | --                                        |
| 540   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.46 (t, <i>J</i> =9.12 Hz, 1H), 7.40 (t, <i>J</i> =9.00 Hz, 1H), 5.00-5.11 (m, 2H), 4.33-4.44 (m, 1H), 3.51-3.63 (m, 5H), 3.43-3.49 (m, 3H), 3.23-3.30 (m, 1H), 2.94-3.06 (m, 2H), 2.79 (dd, <i>J</i> =8.06, 12.57 Hz, 1H), 2.02-2.17 (m, 4H), 1.75-1.93 (m, 2H)                                                                                                                                                                                                                                              | --                    | --                                        |
| 541   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.47 (t, <i>J</i> =9.15 Hz, 1H), 7.30-7.41 (m, 1H), 4.99-5.17 (m, 2H), 4.30-4.44 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 1H), 3.85-3.93 (m, 1H), 3.71-3.79 (m, 1H), 3.45-3.64 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.17 (d, <i>J</i> =4.98 Hz, 1H), 3.05-3.13 (m, 1H), 2.93-3.04 (m, 2H), 2.69-2.80 (m, 1H), 2.30-2.47 (m, 2H), 2.02-2.13 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 1H), 1.74-1.90 (m, 4H), 1.46-1.54 (m, 1H)                                                                                                                               | --                    | --                                        |
| 542   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.46 (dd, <i>J</i> =7.47, 11.13 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> =7.32, 10.74 Hz, 1H), 4.95-5.07 (m, 2H), 4.67 (spt, <i>J</i> =6.76 Hz, 1H), 4.29-4.37 (m, 1H), 4.25 (td, <i>J</i> =3.24, 6.52 Hz, 1H), 3.99 (br d, <i>J</i> =13.47 Hz, 1H), 3.17-3.35 (m, 1H), 2.92-3.05 (m, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.69-2.83 (m, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 1.74-1.91 (m, 3H), 1.59-1.70 (m, 3H), 1.35-1.47 (m, 1H), 1.16 (dd, <i>J</i> =2.57, 6.31 Hz, 3H), 1.02 (dd, <i>J</i> =3.58, 6.62 Hz, 3H)                        | --                    | --                                        |
| 543   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.47-7.55 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 5.06-5.14 (m, 2H), 4.38-4.56 (m, 2H), 4.11-4.27 (m, 1H), 3.36-3.46 (m, 1H), 3.11-3.28 (m, 3H), 2.93-3.09 (m, 2H), 2.79 (br s, 1H), 1.99-2.16 (m, 2H), 1.74 (br t, <i>J</i> =9.42 Hz, 1H), 0.98 (d, <i>J</i> =6.54 Hz, 3H), 0.83 (dd, <i>J</i> =2.34, 6.62 Hz, 3H)                                                                                                                                                                                                        | --                    | --                                        |
| 544   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 6.80-6.88 (m, 1H), 6.56-6.63 (m, 1H), 5.03-5.14 (m, 2H), 4.38-4.53 (m, 1H), 4.30-4.37 (m, 1H), 4.23 (q, <i>J</i> =9.52 Hz, 2H), 3.73-3.77 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.92-3.04 (m, 3H), 2.72-2.82 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 1.73-1.90 (m, 1H)                                                                                                                                                                                                                                                                    | B                     | SFC: Chiralpak IC, 20% de metanol. Pico 1 |

| Ej. # | Frec., Solvente                  | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 545   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub>       | 6.83 (dd, J=2.18, 9.42 Hz, 1H), 6.61 (dd, J=2.18, 11.99 Hz, 1H), 4.96-5.07 (m, 2H), 4.34-4.44 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.63-3.70 (m, 2H), 3.59 (br d, J=4.83 Hz, 4H), 3.40-3.52 (m, 3H), 3.22-3.28 (m, 1H), 2.94-3.11 (m, 2H), 2.77 (dd, J=8.49, 12.53 Hz, 1H), 2.02-2.19 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 1H)                                                                                      | B                     | SFC: Chiralpak IC, 35% de metanol Pico 1 |
| 546   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub>       | 6.74 (dd, J=2.26, 8.95 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=2.22, 12.18 Hz, 1H), 4.94-5.02 (m, 2H), 4.35-4.43 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.61-3.70 (m, 2H), 3.59 (br s, 3H), 3.36-3.53 (m, 3H), 3.16-3.28 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 2H), 2.74 (dd, J=8.17, 12.46 Hz, 1H), 1.98-2.14 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 1H)                                                                                                 | B                     | SFC: Chiralpak IC, 35% de metanol Pico 2 |
| 547   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 7.35 (dd, J=7.53, 10.64 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=6.88, 10.25 Hz, 1H), 5.38 (t, J=10.12 Hz, 1H), 4.34-4.52 (m, 1H), 3.59-3.69 (m, 1H), 3.55 (dt, J=7.40, 9.67 Hz, 1H), 3.41-3.51 (m, 2H), 3.05-3.22 (m, 2H), 2.94 (dd, J=8.82, 12.46 Hz, 1H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.61-2.70 (m, 1H), 2.37-2.48 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 1H), 1.91-2.03 (m, 1H), 0.80-0.94 (m, 4H)                               | B                     | SFC: Regis Whelk-O, 30% de IPA Pico 1    |
| 548   | 500 MHz, CLORO FORMO-d           | 7.39 (dd, J=7.27, 10.64 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=7.01, 9.86 Hz, 1H), 5.21 (t, J=9.99 Hz, 1H), 4.27-4.46 (m, 2H), 4.04-4.16 (m, 2H), 3.48-3.70 (m, 6H), 3.14-3.24 (m, 1H), 2.96-3.11 (m, 2H), 2.53-2.63 (m, 1H), 2.41 (qd, J=9.54, 13.43 Hz, 1H), 2.18-2.26 (m, 1H), 1.92-2.08 (m, 2H), 1.69-1.91 (m, 3H)                                                                                    | B                     | SC: Chiralpak IC, 20% de metanol, Pico 1 |
| 549   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 7.36 (dd, J=7.27, 10.64 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=7.01, 10.38 Hz, 1H), 5.39 (t, J=10.12 Hz, 1H), 4.35-4.53 (m, 1H), 3.64 (dt, J=1.04, 9.73 Hz, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.41 (br dd, J=5.19, 7.27 Hz, 1H), 3.11-3.21 (m, 2H), 2.93 (dd, J=8.56, 12.46 Hz, 1H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.57-2.67 (m, 1H), 2.42 (qd, J=9.87, 12.94 Hz, 1H), 2.17-2.30 (m, 1H), 1.94-2.04 (m, 1H), 0.78-0.94 (m, 4H) | B                     | SC: Regis Whelk-O, 30% de IPA Pico 2     |
| 550   | 500 MHz, CLORO FORMO-d           | 7.39 (dd, J=7.40, 10.51 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=6.73, 9.86 Hz, 1H), 5.19 (t, J=9.86 Hz, 1H), 4.35-4.47 (m, 2H), 4.02-4.19 (m, 2H), 3.40-3.71 (m, 6H), 3.16-3.38 (m, 2H), 2.89 (dd, J=8.69, 12.59 Hz, 1H), 2.58 (dddd, J=1.30, 7.72, 9.34, 13.30 Hz, 1H), 2.40 (qd, J=9.68, 13.27 Hz, 1H), 2.16-2.32 (m, 1H), 1.90-2.04 (m, 2H), 1.72-1.90 (m, 3H)                                          | B                     | SC: Chiralpak IC, 20% de metanol, Pico 2 |
| 551   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.46-7.56 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.32-4.50 (m, 1H), 3.37-3.51 (m, 2H), 3.04-3.12 (m, 1H), 2.94-3.04 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.73-1.85 (m, 1H)                                                                                                                                                                                                 | -                     | -                                        |
| 552   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 7.06-7.14 (m, 1H), 6.80-6.91 (m, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.54-4.72 (m, 1H), 3.66-3.79 (m, 1H), 3.52-3.61 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 1H), 3.32 (t, J=1.62 Hz, 3H), 3.15-3.24 (m, 1H), 3.07-3.15 (m, 1H), 2.22-2.34 (m, 1H), 1.93-2.09 (m, 1H)                                                                                                                                                     | B                     | Regis Whelk-O, s.s, 25% de MeOH, pico 2  |

| Ej. # | Frec., Solvente                  | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                       | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC          |
|-------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------|
| 553   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.46-7.63 (m, 2H), 5.68-5.79 (m, 2H), 4.32-4.52 (m, 1H), 3.37-3.47 (m, 2H), 2.98-3.11 (m, 2H), 2.79-2.88 (m, 1H), 2.62-2.69 (m, 3H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H)                                                                                                                              | -                     | -                                                 |
| 554   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 7.54-7.67 (m, 2H), 7.43-7.53 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.10-4.57 (m, 3H), 3.52-3.62 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.92-3.06 (m, 1H), 2.12-2.28 (m, 1H), 1.86-2.03 (m, 1H)                                                                                                       | F                     | Chiralpak AD-H, 15% de MeOH/DEA, pico 1           |
| 555   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 8.81 (s, 2H), 8.16 (t, J=2.34 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=2.59, 8.43 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.36-4.56 (m, 1H), 3.68-3.79 (m, 1H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.10-3.25 (m, 2H), 2.96-3.10 (m, 1H), 2.10-2.27 (m, 1H), 1.81-1.97 (m, 1H)                                                                               | F                     | Chiralpak IC, 40% de MeOH con 0.2% de DEA, pico 2 |
| 556   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 8.98 (d, J=1.79 Hz, 1H), 8.29-8.34 (m, 1H), 7.53 (d, J=8.25 Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 6.97 (td, J=10.59, 2.18 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.32-4.40 (m, 1H), 3.36-3.51 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.98-3.09 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 1H), 2.80 (dd, J=12.46, 8.49 Hz, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.68-1.76 (m, 1H) | B                     | Lux Cellulose-2, 30% de MeOH, pico 2              |
| 557   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 7.21-7.40 (m, 1H), 7.07-7.17 (m, 1H), 6.81-6.93 (m, 1H), 5.83-5.96 (m, 2H), 4.63-4.80 (m, 1H), 3.73-3.86 (m, 1H), 3.54-3.72 (m, 2H), 3.12-3.25 (m, 2H), 2.24-2.36 (m, 1H), 1.98-2.10 (m, 1H)                                                                                                           | B                     | Regis Whelk-O s,s, 10% de MeOH pico 2             |
| 558   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 7.00-7.08 (m, 1H), 6.74-6.84 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.38-4.56 (m, 1H), 4.06-4.28 (m, 3H), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.14-3.20 (m, 1H), 2.88-3.02 (m, 1H), 2.14-2.27 (m, 1H), 1.88-2.00 (m, 1H)                                                                               | F                     | Regis Whelk-O s,s, 15% de MeOH pico 1             |
| 559   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 7.39-7.50 (m, 1H), 7.22-7.34 (m, 1H), 7.09-7.23 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.11-4.53 (m, 3H), 3.44-3.55 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.05-3.16 (m, 2H), 2.87-2.98 (m, 1H), 2.12-2.25 (m, 1H), 1.82-2.00 (m, 1H)                                                                               | F                     | Chiralpak AD-H, 25% de MeOH/DEA, pico 1           |
| 560   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.42-7.68 (m, 3H), 5.84-5.98 (m, 2H), 4.30-4.51 (m, 1H), 3.34-3.49 (m, 2H), 3.04-3.13 (m, 1H), 2.93-3.02 (m, 1H), 2.79-2.90 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 1H), 1.73-1.86 (m, 1H)                                                                                                                              | -                     | -                                                 |
| 561   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 7.43-7.54 (m, 1H), 7.16-7.27 (m, 1H), 6.94-7.04 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.54-4.74 (m, 1H), 3.66-3.75 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.28-3.36 (m, 3H), 3.06-3.24 (m, 2H), 2.22-2.39 (m, 1H), 1.96-2.14 (m, 1H)                                                                          | B                     | Chiralpak AZ-H, 30% de MeOH, pico 2               |
| 562   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 8.92-9.00 (m, 1H), 8.26-8.35 (m, 1H), 7.44-7.57 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.29-4.48 (m, 1H), 3.38-3.47 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.99-3.09 (m, 1H), 2.89-2.98 (m, 1H), 2.75-2.84 (m, 1H), 2.00-2.11 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 1H)                                                            | -                     | -                                                 |

| Ej. # | Frec., Solvente                  | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                     | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC   |
|-------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|
| 563   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.33 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.33, 1.25 Hz, 1H), 5.06-5.15 (m, 2H), 4.38-4.46 (m, 1H), 3.39-3.41 (m, 2H), 3.07-3.15 (m, 4H), 2.99 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.84 (dd, J=12.69, 8.17 Hz, 1H), 2.01-2.17 (m, 1H), 1.74-1.85 (m, 1H) | B                     | Chiralpak IC, 15% de MeOH, pico 1          |
| 564   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.47-7.52 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 6.07-6.14 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.31-4.55 (m, 1H), 3.40-3.51 (m, 2H), 2.98-3.12 (m, 2H), 2.79-2.89 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.07-2.18 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H)                                                | -                     | -                                          |
| 565   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.02-7.09 (m, 1H), 6.90-6.98 (m, 1H), 4.94-5.05 (m, 2H), 4.31-4.49 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.93-3.07 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.75-2.82 (m, 1H), 2.04-2.18 (m, 1H), 1.77-1.83 (m, 1H)                                                     | B                     | Phenomenex CEL 2, 25% de MeOH, pico 1      |
| 566   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.35-7.44 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 6.84-6.95 (m, 1H), 4.90-5.04 (m, 2H), 4.31-4.49 (m, 1H), 3.24-3.25 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.93-3.03 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.03-2.17 (m, 1H), 1.73-1.86 (m, 1H)                             | B                     | Phenomenex CEL 2, 25% de MeOH, pico 1      |
| 567   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.49-7.54 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 6.77-6.87 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.30-4.48 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 2H), 3.03-3.13 (m, 1H), 2.91-3.00 (m, 1H), 2.80-2.88 (m, 1H), 2.26 (d, J=1.09 Hz, 3H), 2.06-2.15 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 1H)                  | -                     | -                                          |
| 568   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.47-7.57 (m, 2H), 7.18-7.28 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.31-4.48 (m, 1H), 3.38-3.51 (m, 2H), 3.03-3.12 (m, 1H), 2.92-3.01 (m, 1H), 2.79-2.88 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.04-2.17 (m, 1H), 1.73-1.81 (m, 1H)                                                | -                     | -                                          |
| 569   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.45-7.53 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 1H), 6.96-7.06 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.28-4.47 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.97-3.06 (m, 1H), 2.87-2.95 (m, 1H), 2.73-2.82 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 1H)                                                | B                     | Chiralcel OD-H, 15% de isopropanol, pico 1 |
| 570   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 7.42-7.52 (m, 1H), 7.09-7.21 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.09-4.53 (m, 3H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.05-3.15 (m, 2H), 2.87-2.98 (m, 1H), 2.13-2.26 (m, 1H), 1.85-1.97 (m, 1H)                                                | F                     | Chiralpak AD-H, 25% de MeOH/DEA, pico 2    |
| 571   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.48-7.57 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.32-4.50 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 2H), 3.02-3.10 (m, 1H), 2.94-3.02 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.06-2.17 (m, 1H), 1.73-1.82 (m, 1H)                                                                   | -                     | -                                          |
| 572   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.48-7.56 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.31-4.50 (m, 1H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.02-3.13 (m, 1H), 2.91-3.01 (m, 1H), 2.78-2.89 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.06-2.16 (m, 1H), 1.72-1.80 (m, 1H)                                                | -                     | -                                          |
| 573   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 7.47-7.56 (m, 1H), 7.10-7.37 (m, 2H), 6.99-7.07 (m, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.65-4.84 (m, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.53-3.70 (m, 2H), 3.13-3.23 (m, 2H), 2.26-2.37 (m, 1H), 2.00-2.11 (m, 1H)                                                              | B                     | Chiralcel OD-H, 15% de isopropanol, pico 1 |

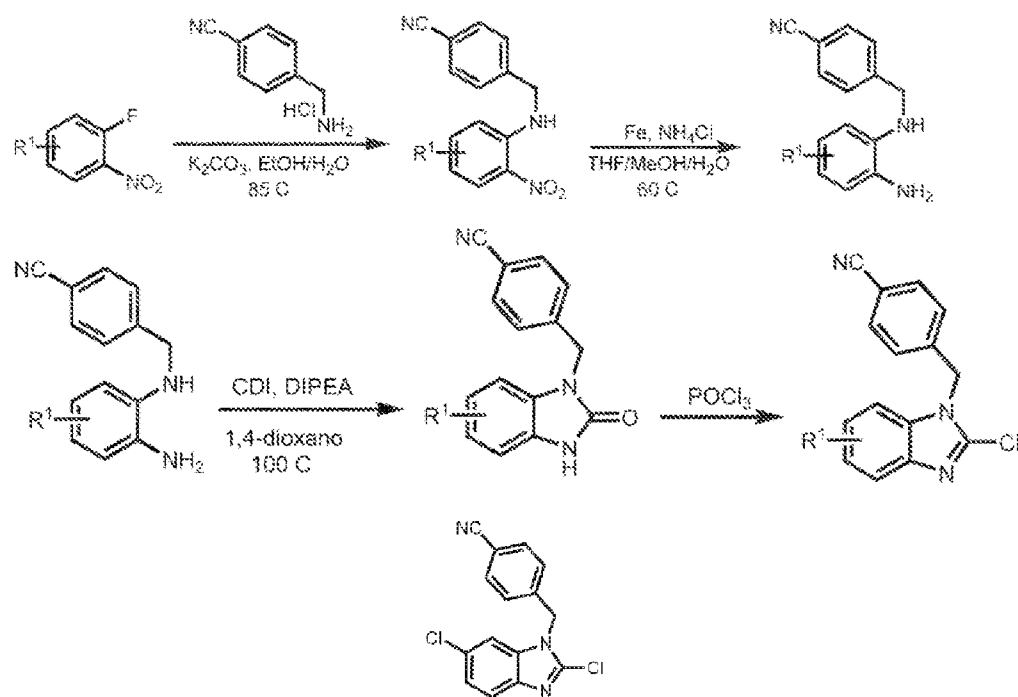


| Ej. # | Frec., Solvente                  | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                 | Estado de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC          |
|-------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------|
| 574   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 8.18-8.24 (m, 1H), 7.68-7.75 (m, 1H), 5.73-5.82 (m, 2H), 4.54-4.74 (m, 1H), 3.77-3.88 (m, 1H), 3.41-3.77 (m, 2H), 3.32 (td, <i>J</i> =1.62, 3.24 Hz, 1H), 3.06-3.22 (m, 1H), 2.68-2.79 (m, 3H), 2.21 (s, 1H), 1.90-2.05 (m, 1H)                  | B                    | Chiralpak IC, 35% de MeOH, pico 1                 |
| 575   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.47-7.55 (m, 1H), 7.36-7.46 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.32-4.48 (m, 1H), 3.39-3.49 (m, 2H), 3.03-3.12 (m, 1H), 2.93-3.02 (m, 1H), 2.79-2.89 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.70-1.82 (m, 1H)                              | -                    | -                                                 |
| 576   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.20-7.24 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 1H), 6.86-6.95 (m, 1H), 4.91-5.05 (m, 2H), 4.31-4.48 (m, 1H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.93-3.06 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 1H)                         | B                    | Chiralpak IC, 15% de MeOH, pico 2                 |
| 577   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.42-7.54 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.29-4.49 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 2H), 3.03-3.13 (m, 1H), 2.92 (m, 3H), 2.77-2.87 (m, 1H), 2.06-2.17 (m, 1H), 1.71-1.80 (m, 1H), 1.24 (t, <i>J</i> =7.55 Hz, 3H)                                                 | -                    | -                                                 |
| 578   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.43-7.56 (m, 2H), 5.37-5.45 (m, 2H), 4.31-4.49 (m, 1H), 3.36-3.47 (m, 2H), 3.03-3.11 (m, 1H), 2.90-2.99 (m, 1H), 2.75-2.86 (m, 1H), 2.29-2.37 (m, 1H), 2.05-2.17 (m, 1H), 1.69-1.82 (m, 1H), 1.20-1.27 (m, 3H), 1.03-1.10 (m, 3H)               | -                    | -                                                 |
| 579   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.43-7.58 (m, 2H), 6.28-6.36 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.32-4.51 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.35-3.39 (m, 1H), 3.04-3.13 (m, 1H), 2.94-3.03 (m, 1H), 2.79-2.89 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.08-2.16 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 1H)                         | -                    | -                                                 |
| 580   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 7.70-7.83 (m, 1H), 7.42-7.53 (m, 1H), 7.27-7.41 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.13-4.56 (m, 3H), 3.51-3.62 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.93-3.05 (m, 1H), 2.14-2.30 (m, 1H), 1.88-2.03 (m, 1H)                              | F                    | Chiralpak AD-H, 15% de MeOH/DEA, pico 2           |
| 581   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.47-7.61 (m, 2H), 5.48-5.60 (m, 2H), 4.30-4.49 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 2H), 2.99-3.08 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.18-2.25 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 1H), 1.08-1.15 (m, 2H), 0.91-0.99 (m, 2H)               | -                    | -                                                 |
| 582   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 7.33-7.40 (m, 1H), 7.16-7.25 (m, 1H), 6.92-7.01 (m, 1H), 5.70-5.80 (m, 2H), 4.48-4.68 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.50-3.59 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.30-3.34 (m, 1H), 3.14-3.25 (m, 1H), 3.02-3.12 (m, 1H), 2.22-2.34 (m, 1H), 1.93-2.07 (m, 1H) | B                    | Chiralpak AZ-H, 30% de MeOH, pico 1               |
| 583   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 8.70-8.80 (m, 2H), 7.94-8.04 (m, 1H), 7.56-7.66 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.39-4.61 (m, 1H), 3.63-3.87 (m, 2H), 3.13-3.25 (m, 2H), 2.95-3.09 (m, 1H), 2.12-2.26 (m, 1H), 1.74-1.92 (m, 1H)                                                          | F                    | Chiralpak IC, 40% de MeOH con 0.2% de DEA, pico 2 |

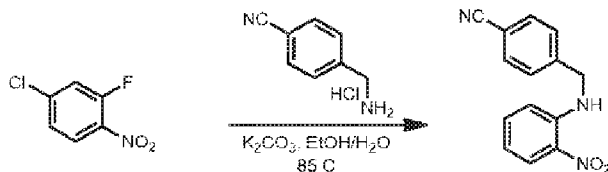
| Ej. # | Frec., Solvente                  | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                          | Estado de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC   |
|-------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------|
| 584   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.37-7.45 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 1H), 6.95-7.06 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.30-4.49 (m, 1H), 3.32-3.44 (m, 2H), 3.00-3.11 (m, 1H), 2.86-2.97 (m, 1H), 2.75-2.84 (m, 1H), 2.06-2.17 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 1H)                                                                                                | B                    | Chiralcel OD-H, 15% de isopropanol, pico 2 |
| 585   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.77-7.84 (m, 2H), 7.39-7.47 (m, 4H), 7.30 (dd, J=9.23, 2.45 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J=10.02, 8.66, 2.57 Hz, 1H), 5.48-5.55 (m, 2H), 4.34-4.48 (m, 1H), 3.37-3.51 (m, 2H), 3.03-3.12 (m, 2H), 2.84 (dd, J=12.42, 8.91 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.12-2.21 (m, 1H), 1.79 - 1.97 (m, 1H)                           | B                    | Chiralcel OJ-H, 30% de MeOH, pico 1        |
| 586   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.46-7.55 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.30-4.49 (m, 1H), 3.39 (s, 5H), 2.96-3.11 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 1H), 2.26-2.32 (m, 3H), 2.06-2.18 (m, 1H), 1.77-1.86 (m, 1H)                                                                                                                        | -                    | -                                          |
| 587   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 7.35-7.42 (m, 1H), 7.23 (s, 2H), 6.95-7.03 (m, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.50-4.70 (m, 1H), 3.67-3.77 (m, 1H), 3.54-3.63 (m, 1H), 3.37-3.49 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.02-3.13 (m, 1H), 2.21-2.33 (m, 1H), 1.94-2.08 (m, 1H)                                                                                  | B                    | Chiralcel OD-H, 15% de isopropanol, pico 2 |
| 588   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 7.43-7.52 (m, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 6.95-7.04 (m, 1H), 5.77 (d, J=1.95 Hz, 2H), 3.50-3.61 (m, 1H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.29-3.35 (m, 2H), 3.14-3.25 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.29-2.45 (m, 1H), 2.14-2.30 (m, 1H)                                                                                          | B                    | Chiralcel OD-H, 10% de isopropanol, pico 1 |
| 589   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.37-7.44 (m, 1H), 7.19-7.27 (m, 1H), 6.89-6.97 (m, 1H), 5.34-5.44 (m, 2H), 4.30-4.49 (m, 1H), 3.37-3.47 (m, 2H), 2.97-3.11 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.46-2.48 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.09-2.19 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 1H)                                                                             | B                    | Chiralcel OJ-H, 10% de isopropanol, pico 1 |
| 590   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 7.86-7.98 (m, 1H), 7.34-7.49 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.65-4.85 (m, 2H), 4.48-4.63 (m, 1H), 3.13-3.48 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.25-2.38 (m, 1H), 1.77-1.94 (m, 1H)                                                                                                                                           | B                    | Chiralpak IC, 35% de MeOH, pico 2          |
| 591   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 6.87-6.95 (m, 1H), 6.74-6.86 (m, 1H), 5.07-5.21 (m, 2H), 4.12-4.56 (m, 3H), 3.45-3.59 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.89-3.23 (m, 4H), 2.11-2.28 (m, 1H), 1.84-1.99 (m, 1H)                                                                                                                                      | F                    | Regis Whelk-O s,s, 15% de MeOH, pico 2     |
| 592   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.73 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 5.03-5.12 (m, 2H), 4.37-4.46 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.96-3.12 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.84 (dd, J=12.57, 8.29 Hz, 1H), 2.08-2.17 (m, 1H), 1.81-1.92 (m, 1H)                                                                                                 | B                    | Chiralpak IC, 15% de MeOH, pico 2          |
| 593   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.76-7.83 (m, 2H), 7.39-7.46 (m, 3H), 7.36 (dd, J=8.76, 4.71 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=9.73, 2.49 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J=9.85, 8.80, 2.53 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.35-4.49 (m, 1H), 3.39-3.54 (m, 2H), 3.03-3.15 (m, 2H), 2.87 (dd, J=12.42, 8.91 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.12-2.22 (m, 1H), 1.78 - 1.94 (m, 1H) | B                    | Chiralcel OJ-H, 30% de MeOH, pico 2        |

| Ej. # | Frec., Solvente                  | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Estado de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC  |
|-------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------|
| 594   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.09-7.17 (m, 1H), 6.86-6.96 (m, 1H), 4.96-5.09 (m, 2H), 4.32-4.50 (m, 1H), 3.22-3.43 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.96-3.07 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 1.74-1.87 (m, 1H)                                                                                                              | B                    | Phenomenex CEL 2, 25% de MeOH, pico 2     |
| 595   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 8.97 (d, J=1.79 Hz, 1H), 8.32 (dd, J=8.25, 2.34 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.33 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=9.26, 2.18 Hz, 1H), 6.88 (t, J=10.33 Hz, 1H), 5.54 - 5.61 (m, 2H), 4.31-4.45 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 2H), 3.04-3.14 (m, 1H), 2.92-3.03 (m, 1H), 2.85 (dd, J=12.61, 8.49 Hz, 1H), 2.03-2.20 (m, 1H), 1.73-1.82 (m, 1H) | E                    | Lux Cellulose-2, 30% de MeOH, pico 1      |
| 596   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.28-7.34 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 6.90-6.98 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.33-4.49 (m, 1H), 3.40-3.53 (m, 2H), 3.01-3.14 (m, 2H), 2.80-2.89 (m, 1H), 2.45-2.48 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.10-2.21 (m, 1H), 1.80-1.89 (m, 1H)                                                                                           | B                    | Chiracel OJ-H, 10% de isopropanol, pico 2 |
| 597   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 7.33-7.40 (m, 1H), 7.16-7.26 (m, 1H), 6.93-7.04 (m, 1H), 5.77 (d, J=1.56 Hz, 2H), 3.54-3.63 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.18-3.27 (m, 1H), 2.68-2.77 (m, 3H), 2.31-2.44 (m, 1H), 2.14-2.30 (m, 1H)                                                                                | B                    | Chiracel OD-H, 10% de isopropanol, pico 2 |
| 598   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 7.24 (t, J=5.5 Hz, 1H), 7.08-7.16 (m, 1H), 6.83-6.92 (m, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.70-4.86 (m, 1H), 3.85-3.93 (m, 1H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.24 (dd, J=10.45, 12.65 Hz, 2H), 2.25-2.38 (m, 1H), 2.08 (br dd, J=1.36, 2.92 Hz, 1H)                                                                     | B                    | Regis Wheelk-O s.s, 10% de MeOH, pico 1   |
| 599   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 7.04-7.11 (m, 1H), 6.80-6.92 (m, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.58-4.79 (m, 1H), 3.74-3.84 (m, 1H), 3.52-3.68 (m, 2H), 3.12-3.27 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.24-2.36 (m, 1H), 1.99-2.10 (m, 1H)                                                                                                                                 | B                    | Regis Wheelk-O s.s, 25% de MeOH, pico 1   |

Esquema 11. Acceso de forma selectiva a los clorobencimidazoles

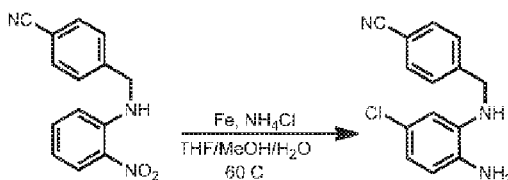


Intermedio 86: 4-(((5-cloro-2-nitrofenil)amino)metil)benzonitrilo



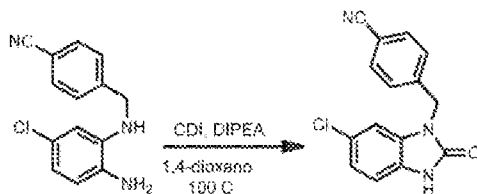
Etapa 1. 4-(((5-cloro-2-nitrofenil)amino)metil)benzonitrilo

A una solución agitada de 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenzene (8.0 g, 45.6 mmol, 1 equiv) en etanol (104.0 mL) y agua (80.0 mL) se agregó clorhidrato de 4-(aminometil)benzonitrilo (8.45 g, 50.1 mmol, 1.1 equiv) seguido de la adición de carbonato de potasio (11.34 g, 82.0 mmol, 1.8 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 10 h y luego se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se filtraron los sólidos. El sólido obtenido se secó a alto vacío para proporcionar 4-(((5-cloro-2-nitrofenil)amino)metil)benzonitrilo (9 g, 68.6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.85 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.08 - 8.13 (m, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77 - 6.66 (m, 1H), 4.76 (d, J = 6.3 Hz, 2H).



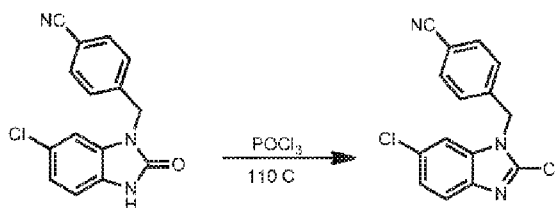
Etapa 2. 4-(((2-amino-5-clorofenil)amino)metil)benzonitrilo

A una solución agitada de 4-(((5-cloro-2-nitrofenil)amino)metil)benzonitrilo (9.0 g, 31.3 mmol, 1.0 equiv) en una mezcla de tetrahidrofurano (90.0 mL), metanol (90.0 mL) y agua (60.0 mL) se agregó polvo de hierro (7.51 g, 135.0 mmol, 4.3 equiv) seguido de cloruro de amonio (7.53 g, 141.0 mmol, 4.5 equiv). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C durante 2 h. Una vez finalizada (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celita y se lavó con acetato de etilo (100 mL). El filtrado se diluyó con agua (100 mL) y las capas se separaron, la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 × 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 × 200 mL), solución salina (2 × 200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4-(((2-amino-5-clorofenil)amino)metil)benzonitrilo (7.5 g, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro que era suficientemente puro para uso en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.81 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 2H), 7.65 - 7.45 (m, 2H), 6.53 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.40 (dt, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.58 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.54 - 4.28 (m, 2H).



Etapa 3. 4-(((6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo

A una solución agitada de 4-(((2-amino-5-clorofenil)amino)metil)benzonitrilo (7.5 g, 29.1 mmol, 1.0 equiv) en 1,4-dioxano (120.0 mL) se agregó DIPEA (7.62 mL, 43.7 mmol, 1.5 equiv) y CDI (11.80 g, 72.8 mmol, 2.5 equiv) en porciones. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 1 h. Una vez finalizada (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se apagó lentamente con agua helada (100 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 × 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 × 150 mL) y solución salina (2 × 100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4-(((6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo (6 g, 72.7 % de rendimiento) como un sólido marrón claro que era suficientemente puro para uso en la siguiente etapa como tal. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.21 (s, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.23 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 5.12 (s, 2H). MS: (ESI neg. ion) m/z: 282 [M-1]

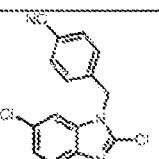
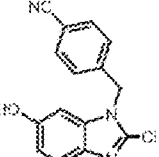
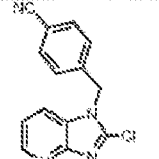
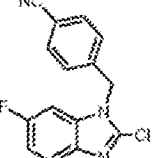
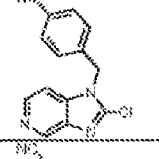
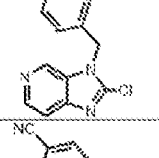
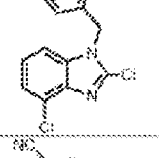
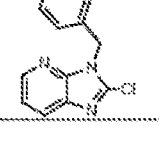


Etapa 4. 4-((2,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo

5 A una solución agitada de 4-((6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1H-metil)benzonitrilo (6.0 g, 21.15 mmol, 1.0 equiv) en POCl<sub>3</sub> (60.0 mL) se calentó a 110 °C durante 5 h. Después de completarse (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se concentró a alta presión de vacío. El residuo obtenido se diluyó con DCM y se neutralizó lentamente con 10 % de una solución acuosa de bicarbonato de sodio a 0 °C. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL), solución salina (200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó en gel de sílice de malla 230-400 utilizando

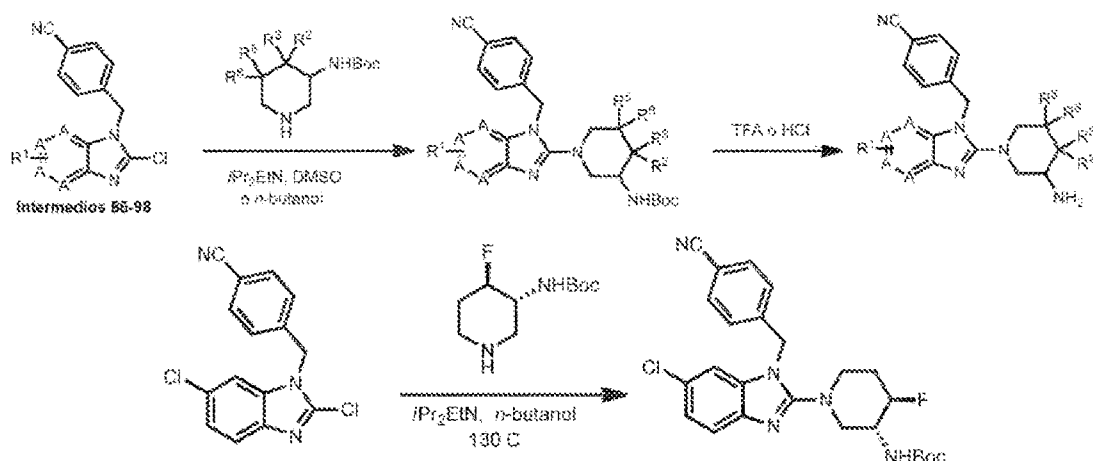
10 éter de petróleo y acetato de etilo como eluyente (15-20 %) para proporcionar 4-((2,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo (2.5 g, rendimiento del 39.1 %) como un sólido blancuzco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.91 - 7.79 (m, 3H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 5.67 (s, 2H). MS: (ESI ion pos.) m/z: 302.0 [M+1]

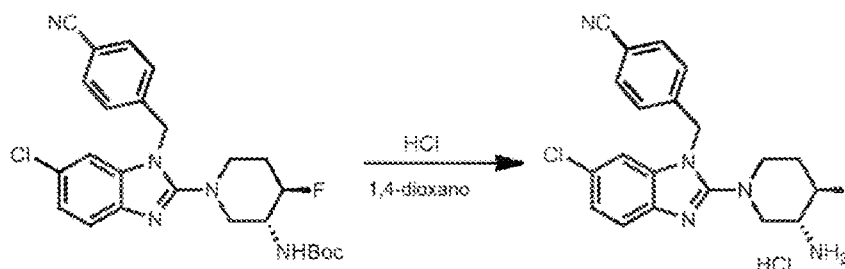
Tabla 7. Intermedios a los que se accede utilizando la secuencia representada en el Esquema 11

| Int # | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                             | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                                                                                         | MS MH <sup>+</sup> |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 86    |    | 4-((2,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo      | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.91 – 7.79 (m, 3H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 3H), 5.67 (s, 2H)                                                                                                                                     | 302.0              |
| 87    |    | 4-((2-cloro-6-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo  | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.84 (dq, J = 8.5, 1.9 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.88 (dt, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H) | 312.0              |
| 88    |    | 4-((2-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)benzonitrilo     | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.74 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7.7, 5.1 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H)                                                  | 251.2              |
| 89    |   | 4-((2-cloro-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.87 – 7.81 (m, 2H), 7.71 – 7.59 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.15 (ddd, J = 10.0, 8.9, 2.5 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H)                                                                                                   | 286.0              |
| 90    |  | 4-((2-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)benzonitrilo     | --                                                                                                                                                                                                                                                                         | 269.2              |
| 91    |  | 4-((2-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil)benzonitrilo     | --                                                                                                                                                                                                                                                                         | 269.2              |
| 92    |  | 4-((2,4-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo      | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.87 – 7.80 (m, 2H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 4H), 5.70 (d, J = 2.8 Hz, 2H)                                                                                                                              | 302.1              |
| 93    |  | 4-((2-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzonitrilo     | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.41 (dd, J = 4.7, 2.0 Hz, 1H), 8.13 (dt, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 2H), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 5.64 (d, J = 2.2 Hz, 2H)                                                                        | 269.0              |

| Int # | Estructura | Nombre del Compuesto                                                  | RMN <sup>1</sup> H                                                                                                                                                                                               | MS MH <sup>+</sup> |
|-------|------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 94    |            | 4-((2,7-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo           | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.89 (s, 2H) | 302.1              |
| 95    |            | 4-((2-cloro-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo      | --                                                                                                                                                                                                               | 298.2              |
| 96    |            | 4-((2-cloro-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzonitrilo | --                                                                                                                                                                                                               | 299.2              |
| 97    |            | 4-((2-cloro-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo      | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.87 – 7.80 (m, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.14 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.93 (s, 3H)                                  | 298.2              |
| 98    |            | 4-((2,5-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo           | --                                                                                                                                                                                                               | 302.2              |

Esquema 12. Avance de los intermedios bencilados a productos finales





Etapa 2. 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)benzonitrilo

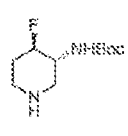
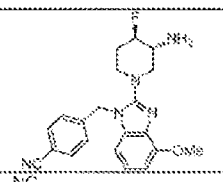
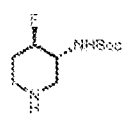
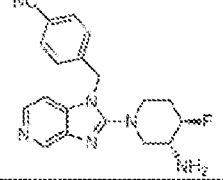
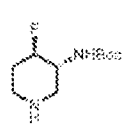
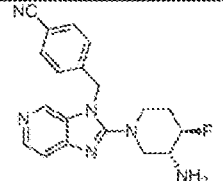
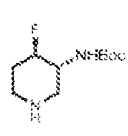
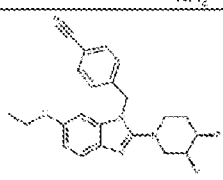
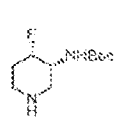
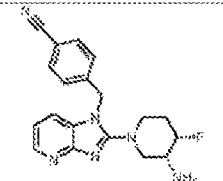
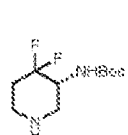
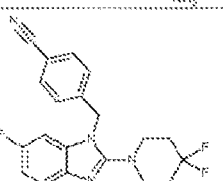
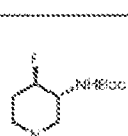
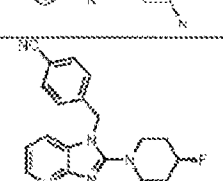
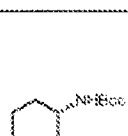
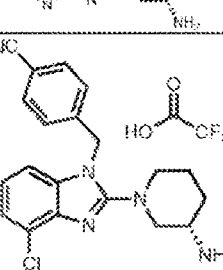
A una solución de ((3R,4R)-1-(6-cloro-1-(4-cianobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4-fluoropiperidin-3-yl)carbamato de tert-butilo (40 mg, 0.083 mmol, 1 equiv) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó HCl 4 N en dioxano (0.517 mL, 2.066 mmol, 25 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, momento en el que la mezcla de reacción se concentró para proporcionar clorhidrato de 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)benzonitrilo como un sólido blanco. RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.78 (br s, 2H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.55 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 5.65 - 5.49 (m, 2H), 5.05 - 4.91 (m, 1H), 3.95 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 3.79 - 3.61 (m, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.35 - 3.22 (m, 1H), 3.12 (br t, J=11.5 Hz, 1H), 2.32 - 2.15 (m, 1H), 1.99 - 1.79 (m, 1H). MS (ESI ion pos.) m/z: 384.0 (M+H).

Tabla 8. Ejemplos preparados de manera análoga a los Esquemas 11-12

| Ej. # | Intermedio de Bencimidazol | Amina | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                              | MS MH+ |
|-------|----------------------------|-------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 401   | 86                         |       |            | Clorhidrato de 4-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)benzonitrilo | 384.0  |
| 402   | 95                         |       |            | Clorhidrato de (S)-4-((2-(3-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)benzonitrilo                                    | 362.0  |



| Ej. # | Intermedio de Bencimidazol | Amina | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                       | MS MH+ |
|-------|----------------------------|-------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 403   | 95                         |       |            | 4-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-methoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)benzonitrilo      | 380.0  |
| 404   | 95                         |       |            | Clorhidrato de (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzonitrilo | 363.0  |
| 405   | 86                         |       |            | (R)-4-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-yl)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo         | 402.0  |
| 406   | 95                         |       |            | (R)-4-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-yl)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo        | 398.0  |
| 407   | 92                         |       |            | (R)-4-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-yl)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo         | 402.0  |
| 408   | 92                         |       |            | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo         | 384.0  |
| 409   | 92                         |       |            | 4-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo         | 384.0  |
| 410   | 97                         |       |            | (R)-4-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-yl)-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo        | 398.0  |

| Ej. # | Intermedio de Bencimidazol | Amina                                                                               | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                                                            | MS MH+ |
|-------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 411   | 97                         |    |    | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo             | 350.2  |
| 412   | 90                         |    |    | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)benzonitrilo                 | 351.2  |
| 413   | 91                         |    |    | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil)benzonitrilo                 | 351.2  |
| 414   | 87                         |   |   | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-etoxi-1H-bencimidazol-1-il)metil)benzonitrilo                  | 394.2  |
| 415   | 88                         |  |  | 4-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)benzonitrilo                 | 351.2  |
| 416   | 89                         |  |  | 4-((2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)benzonitrilo                | 386.2  |
| 417   | 88                         |  |  | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)benzonitrilo                 | 351.2  |
| 418   | 92                         |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo | 366.0  |

| Ej. # | Intermedio de Bencimidazol | Amina | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                              | MS MH+ |
|-------|----------------------------|-------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 419   | 93                         |       |            | Clorhidrato de (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzonitrilo                 | 333.2  |
| 420   | 86                         |       |            | Clorhidrato de 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo | 384.2  |
| 421   | 86                         |       |            | (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo                             | 366.2  |
| 422   | 98                         |       |            | (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo                             | 366.2  |

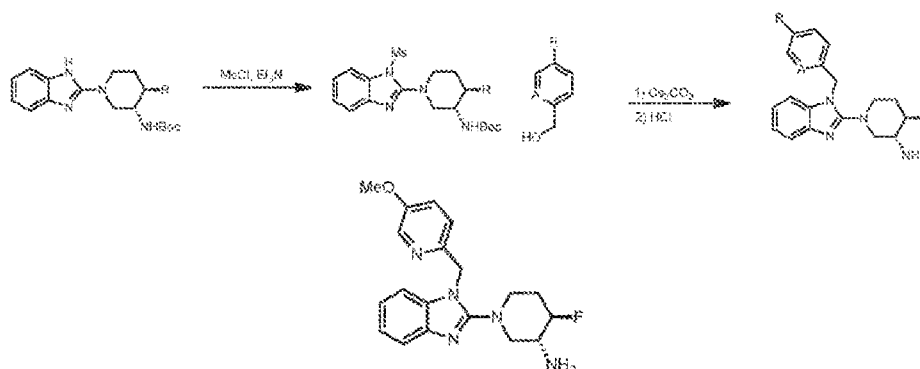
Tabla 9. Datos de caracterización para los compuestos siguiendo los Esquemas 11-12.

| Ej. # | Frec., Solvente             | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 401   | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 8.57 (br s, 2H), 7.81-7.86 (m, 1H), 7.83 (d, J=7.30 Hz, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.23 (dd, J=1.92, 8.34 Hz, 1H), 5.49-5.60 (m, 2H), 5.22-5.04 (m, 1H), 3.61-3.69 (m, 4H), 3.34-3.44 (m, 1H), 3.22-3.31 (m, 1H), 3.08-3.22 (m, 1H), 2.05-2.16 (m, 1H), 1.93-2.05 (m, 1H) |
| 402   | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 8.45 (br s, 3H), 7.87 (d, J=8.29 Hz, 2H), 7.49 (t, J=8.91 Hz, 3H), 6.95-7.02 (m, 2H), 5.56-5.72 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.37 (br d, J=7.67 Hz, 4H), 3.12 (br t, J=10.05 Hz, 1H), 1.97 (br d, J=8.40 Hz, 1H), 1.88 (br dd, J=3.63, 9.64 Hz, 1H), 1.62-1.70 (m, 1H), 1.56 (br dd, J=4.09, 9.38 Hz, 1H)          |
| 403   | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 7.80 (d, J=8.29 Hz, 2H), 7.27-7.37 (m, 3H), 6.81 (d, J=2.38 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=2.44, 8.66 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.66-4.87 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.14-3.21 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 3H), 2.90-2.99 (m, 2H), 1.81-2.05 (m, 2H)                                                                               |
| 404   | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 8.40 (br s, 3H), 7.79-7.89 (m, 3H), 7.52 (d, J=7.98 Hz, 2H), 6.73 (d, J=8.60 Hz, 1H), 5.45-5.59 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.64-3.76 (m, 1H), 3.48 (br dd, J=4.25, 11.30 Hz, 2H), 3.21-3.31 (m, 1H), 3.00 (br t, J=10.21 Hz, 1H), 1.93-2.02 (m, 1H), 1.80-1.93 (m, 1H), 1.46-1.69 (m, 2H)                        |
| 405   | 400MHz d <sub>6</sub> -DMSO | 7.82 (d, J=7.88 Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.40 Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.14 (d, J=8.50 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.26-3.40 (m, 2H), 3.08-3.24 (m, 2H), 2.93-3.05 (m, 1H), 2.18-2.32 (m, 1H), 1.90-2.15 (m, 1H), 1.77 (br s, 2H)                                                                                   |

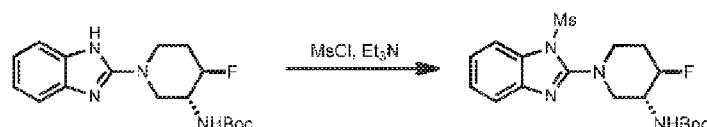
| Ej.<br># | Frec.,<br>Solvente             | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 406      | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 7.80 (d, <i>J</i> =7.67 Hz, 2H), 7.28-7.39 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.74 (br d, <i>J</i> =8.71 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.19-3.29 (m, 2H), 3.08-3.18 (m, 2H), 2.86-3.01 (m, 1H), 2.17-2.31 (m, 1H), 1.92-2.14 (m, 1H), 1.76 (br s, 2H)                                                                                                                       |
| 407      | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 7.78-7.83 (m, <i>J</i> =8.29 Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, <i>J</i> =8.40 Hz, 2H), 7.16 (dd, <i>J</i> =0.83, 13.06 Hz, 1H), 7.18 (br dd, <i>J</i> =0.83, 12.85 Hz, 1H), 7.02-7.09 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.34-3.46 (m, 2H), 3.00-3.26 (m, 3H), 2.21-2.35 (m, 1H), 1.98-2.16 (m, 1H), 1.78 (br s, 2H)                                                                          |
| 408      | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 7.78-7.83 (m, <i>J</i> =8.29 Hz, 2H), 7.28-7.34 (m, <i>J</i> =8.29 Hz, 2H), 7.17 (t, <i>J</i> =6.59 Hz, 2H), 6.99-7.08 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.39-4.51 (m, 1H), 4.29-4.36 (m, 1H), 4.25-4.54 (m, 1H), 3.34-3.53 (m, 3H), 3.02-3.10 (m, 1H), 2.91-3.02 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 2.02-2.16 (m, 2H), 1.76-1.85 (m, 1H)                                                |
| 409      | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 7.77-7.83 (m, <i>J</i> =8.40 Hz, 2H), 7.26-7.36 (m, <i>J</i> =8.40 Hz, 2H), 7.16 (t, <i>J</i> =8.41 Hz, 2H), 7.00-7.07 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.80-4.88 (m, 1H), 4.69-4.75 (m, 1H), 4.68-4.89 (m, 1H), 3.26-3.41 (m, 3H), 3.10-3.25 (m, 2H), 2.95-3.07 (m, 2H), 1.84-2.12 (m, 2H)                                                                                      |
| 410      | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 7.77-7.82 (m, <i>J</i> =8.40 Hz, 2H), 7.27-7.33 (m, <i>J</i> =8.29 Hz, 2H), 7.00 (t, <i>J</i> =8.03 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> =7.57 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> =7.77 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.38-3.59 (m, 3H), 3.31-3.21 (m, 2H), 3.02-3.20 (m, 2H), 2.08-2.36 (m, 2H)                                                                                  |
| 411      | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 7.75-7.83 (m, 2H), 7.22-7.33 (m, <i>J</i> =8.40 Hz, 2H), 6.97 (t, <i>J</i> =7.85 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> =7.46 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> =7.98 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.24-4.47 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.11-3.41 (m, 4H), 2.88-3.08 (m, 2H), 2.77 (dd, <i>J</i> =8.71, 12.44 Hz, 1H), 1.92-2.15 (m, 1H), 1.61-1.87 (m, 2H)                                         |
| 412      | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -MeOH | 8.69 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> =5.45 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> =8.30 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> =8.04 Hz, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> =5.71 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.34-4.55 (m, 1H), 3.61-3.69 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.07-3.22 (m, 2H), 3.01 (br dd, <i>J</i> =9.08, 12.46 Hz, 1H), 2.95-2.28 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 1H)                                           |
| 413      | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -MeOH | 8.34 (d, <i>J</i> =0.78 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> =5.45 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =8.56 Hz, 2H), 7.50 (dd, <i>J</i> =0.91, 5.58 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> =8.56 Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 4.33-4.50 (m, 1H), 3.66-3.75 (m, 1H), 3.54-3.64 (m, 1H), 3.17-3.26 (m, 1H), 2.99-3.12 (m, 2H), 2.11-2.22 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 1H)                                          |
| 414      | 600MHz<br>DMSO-d <sub>6</sub>  | 7.81 (d, <i>J</i> =8.33 Hz, 2H), 7.28-7.34 (m, 3H), 6.81 (d, <i>J</i> =2.34 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> =8.92 Hz, 1H), 5.35-5.43 (m, 2H), 4.25-4.43 (m, 1H), 3.89-3.95 (m, 2H), 3.29-3.32 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.74 (dd, <i>J</i> =8.68, 12.42 Hz, 1H), 1.97-2.10 (m, 1H), 1.71-1.89 (m, 2H), 1.23-1.29 (m, 3H)                               |
| 415      | 600MHz<br>DMSO-d <sub>6</sub>  | 8.07 (dd, <i>J</i> =1.40, 4.90 Hz, 1H), 7.77-7.83 (m, 3H), 7.38 (d, <i>J</i> =8.49 Hz, 2H), 7.17 (dd, <i>J</i> =4.90, 7.86 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.76-4.83 (m, 0.5H), 4.68-4.73 (m, 0.5H), 3.21-3.29 (m, 2H), 3.08-3.20 (m, 1H), 2.89-3.02 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 2H)                                                                                                 |
| 416      | 600MHz<br>DMSO-d <sub>6</sub>  | 7.78-7.83 (m, <i>J</i> =8.43 Hz, 2H), 7.46 (dd, <i>J</i> =4.93, 8.69 Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, <i>J</i> =8.30 Hz, 2H), 7.14 (dd, <i>J</i> =2.47, 9.21 Hz, 1H), 6.96 (ddd, <i>J</i> =2.53, 8.69, 10.06 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.28 (br d, <i>J</i> =6.36 Hz, 1H), 3.10-3.21 (m, 2H), 2.93-3.01 (m, 1H), 2.19-2.35 (m, 1H), 1.91-2.13 (m, 1H), 1.80 (br s, 2H)              |
| 417      | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -MeOH | 8.25 (d, <i>J</i> =4.93 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =8.04 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> =7.79 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> =8.30 Hz, 2H), 7.13 (dd, <i>J</i> =5.06, 7.91 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.36-4.54 (m, 1H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.51-3.64 (m, 1H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.09-3.17 (m, 1H), 3.05 (dd, <i>J</i> =9.08, 12.72 Hz, 1H), 2.12-2.23 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 1H) |
| 418      | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 8.02 (br s, 3H), 7.82 (d, <i>J</i> =7.98 Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> =7.98 Hz, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> =7.77 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> =7.98 Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 1H), 5.38-5.55 (m, 2H), 3.64 (br d, <i>J</i> =12.02 Hz, 1H), 3.07-3.27 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 1H), 1.98 (br d, <i>J</i> =9.23 Hz, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.49-1.67 (m, 2H)                         |

| Ej. # | Free., Solvente                | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 419   | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 8.39 (br s, 3H), 8.20 (d, <i>J</i> =4.98 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> =7.87 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> =7.89 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> =7.91 Hz, 2H), 7.31 (dd, <i>J</i> =4.99, 7.85 Hz, 1H), 5.48-5.68 (m, 2H), 3.84 (br d, <i>J</i> =11.72 Hz, 1H), 3.28-3.42 (m, 2H), 3.01-3.10 (m, 1H), 1.93-2.06 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 1H), 1.48-1.72 (m, 2H) |
| 420   | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 8.78 (br s, 2H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 5.65 - 5.49 (m, 2H), 5.05 - 4.91 (m, 1H), 3.95 (br d, <i>J</i> =12.3 Hz, 1H), 3.79 - 3.61 (m, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.35 - 3.22 (m, 1H), 3.12 (br t, <i>J</i> =11.5 Hz, 1H), 2.32 - 2.15 (m, 1H), 1.99 - 1.79 (m, 1H)          |
| 421   | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 7.82 (d, <i>J</i> =8.09 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> =8.50 Hz, 1H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.13 (dd, <i>J</i> =1.66, 8.29 Hz, 1H), 5.39-5.51 (m, 2H), 4.04-4.14 (m, 1H), 3.48-3.57 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 1H), 2.81-3.02 (m, 2H), 1.86-1.98 (m, 1H), 1.69-1.83 (m, 1H), 1.37-1.62 (m, 2H)                                                                |
| 422   | 400MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 8.34 (br d, <i>J</i> =1.04 Hz, 3H), 7.82 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> =7.88 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 2H), 7.05-7.23 (m, 3H), 5.44-5.52 (m, 2H), 5.06 (br d, <i>J</i> =2.90 Hz, 1H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.73-3.92 (m, 1H), 3.52-3.61 (m, 1H), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.12-3.26 (m, 2H), 1.96-2.16 (m, 2H)                  |

Esquema 13. Química de transferencia de mesilato

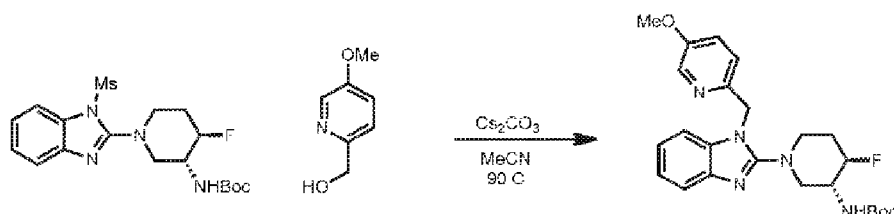


**Ejemplo 425:** (3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina



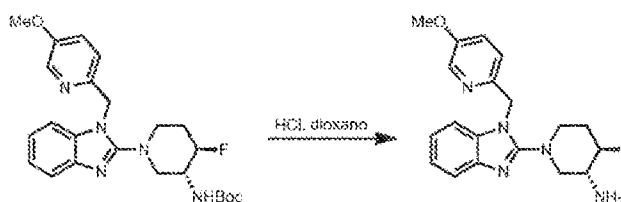
Etapas 1. ((3R,4R)-4-fluoro-1-(1-(metilsulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo

Se disolvió ((3R,4R)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 54, 156 mg, 0.467 mmol) en DCM (2.3 mL). La mezcla se trató con cloruro de metanosulfonilo (100 µl, 0.700 mmol, 2 equiv) y trietilamina anhidra (197 µl, 1.400 mmol). La solución amarilla resultante se dejó agitar durante la noche. La reacción se apagó con NH<sub>4</sub>Cl (ac), se diluyó con DCM, se extrajo en DCM, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró para dar el crudo como aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna (25 g de SiO<sub>2</sub>, 0-45 % de acetato de etilo en heptano), para dar ((3R,4R)-4-fluoro-1-(1-(metilsulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo como un sólido incoloro. (ESI, ion pos.) m/z: 413.2 [M+1].



Etapa 2. ((3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo

Un frasco estaba cargado con (S)-1-(1-(metilsulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina (150 mg, 0.38 mmol), 1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo (67 mg, 1.1 equiv), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150 mg, 1.2 equivalentes). El vial se equipó con una barra agitadora, se tapó y se agregó MeCN (1.3 ml). La mezcla se colocó en un bloque calefactor a 90 °C durante 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc y NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq)</sub>, la mezcla se extrajo en EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener el crudo de reacción. El material crudo se purificó en cromatografía en columna (4 g de SiO<sub>2</sub>, 0-30 % de EtOAc en heptano) para proporcionar ((3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo como un aceite incoloro. (ESI, ion pos.) m/z: 456.2 [M+1].



Etapa 3. (3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina (**Ejemplo 425**)

Se disolvió ((3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (32 mg, 1 equiv) en DCM (5 mL). Se agregó HCl en dioxano (10 equiv) y la mezcla se dejó agitar durante la noche. La solución se concentró y luego se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 7.79 (s, 1H), 7.50 (t, J=7.53 Hz, 2H), 7.11 (t, J=7.66 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.79 Hz, 1H), 6.88-6.94 (m, 1H), 6.39-6.49 (m, 1H), 6.19 (t, J=8.95 Hz, 1H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 3H), 3.00-3.13 (m, 2H), 2.74-2.87 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 1H), 1.91-2.12 (m, 2H), 1.77-1.89 (m, 1H), 1.47-1.56 (m, 1H). (ESI, ion pos.) m/z: 356.2 [M+1].

Tabla 10. Compuestos elaborados siguiendo el Esquema 13 y análogos a la preparación del Ejemplo 425

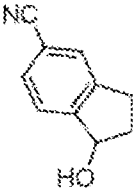
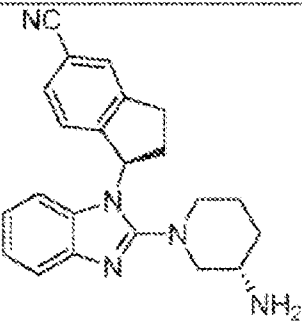
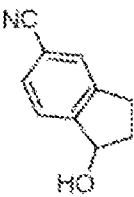
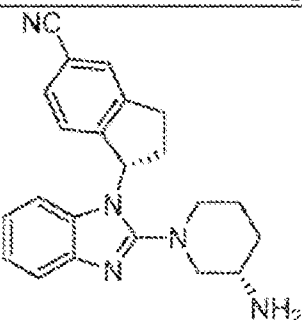
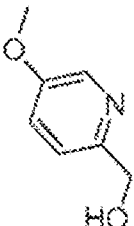
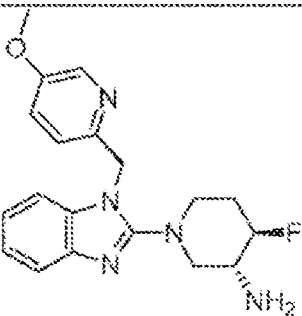
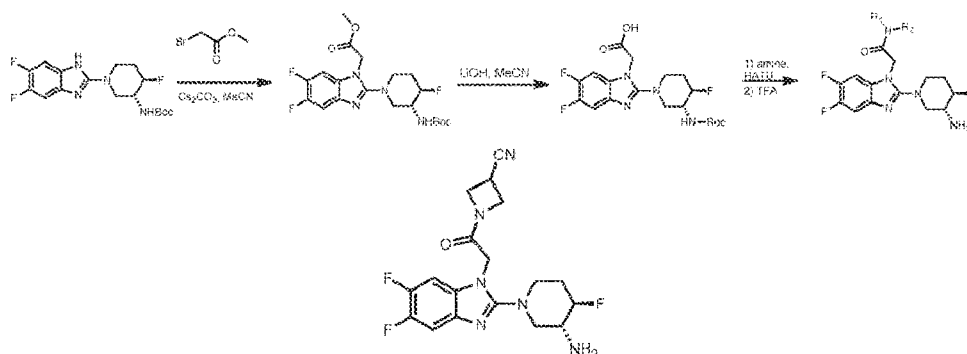
| Ej. # | Alcohol                                                                             | Estructura                                                                         | Nombre del Compuesto                                                                                | MS<br>MH+ |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 423   |    |   | (R)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo | 358.2     |
| 424   |    |   | (S)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo | 358.2     |
| 425   |  |  | (3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina      | 356.2     |

Tabla 11. Datos de caracterización para los compuestos elaborados siguiendo el esquema 13

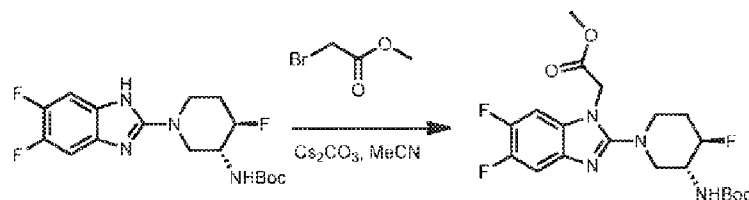
| Ej. # | Frec.,<br>Solvente                     | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Estado de<br>Separación | Condiciones de<br>Separación de<br>Isómero SFC                                               |
|-------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 423   | 500MH<br>z<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 7.79 (s, 1H), 7.50 (t, J=7.53 Hz, 2H), 7.11 (t, J=7.66 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.79 Hz, 1H), 6.88-6.94 (m, 1H), 6.39-6.49 (m, 1H), 6.19 (t, J=8.95 Hz, 1H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 3H), 3.00-3.13 (m, 2H), 2.74-2.87 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 1H), 1.91-2.12 (m, 2H), 1.77-1.89 (m, 1H), 1.47-1.56 (m, 1H) | B                       | Phenomenex<br>Lux Cellulose-<br>2, 30% de<br>MeOH,<br>Chiralcel OD,<br>25% de MeOH<br>Pico 1 |
| 424   | 500MH<br>z<br>d <sub>4</sub> -<br>MeOH | 7.79 (s, 1H), 7.49 (dd, J=7.91, 11.03 Hz, 2H), 7.06-7.14 (m, 1H), 6.86-6.96 (m, 2H), 6.45 (br d, J=5.71 Hz, 1H), 6.19 (br t, J=8.95 Hz, 1H), 3.53-3.62 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.11-3.24 (m, 3H), 2.81-2.96 (m, 2H), 2.51-2.65 (m, 1H), 1.90-2.10 (m, 2H), 1.73-1.88 (m, 1H), 1.42-1.53 (m, 1H)                               | B                       | Phenomenex<br>Lux Cellulose-<br>2, 30% de<br>MeOH de<br>Pico 3                               |

| Ej. # | Frec., Solvente                | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Estado de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|
| 425   | 600MHz<br>d <sub>6</sub> -DMSO | 8.22 (d, J=2.80 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.79 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=3.11, 8.72 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.72 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.79 Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.32-4.47 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.40-3.52 (m, 2H), 2.96-3.09 (m, 2H), 2.84 (dd, J=8.72, 12.46 Hz, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 1.73-1.84 (m, 1H) | ---                  | ---                                      |

Esquema 14. Compuestos elaborados a través de acoplamiento de péptido

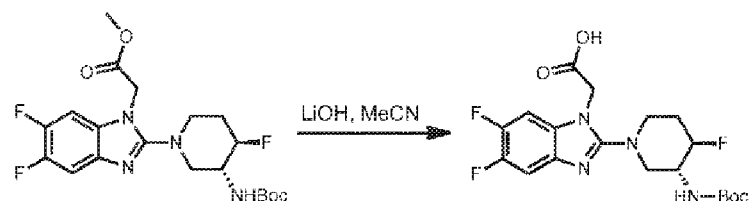


**Ejemplo 426:** 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)azetidina-3-carbonitrilo



**Etapas 1.** 2-(2-((3R,4R)-3-((tert-butoxycarbonil)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetato de metilo

Se cargó un vial con ((3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (0.3 g, 0.810 mmol) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.792 g, 2.430 mmol) en acetonitrilo (2.70 ml) y 2-bromoacetato de metilo (0.149 g, 0.972 mmol) y se agitó en un bloque J-Kem durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través del agente de filtro de marca Celite® y se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 2-(2-((3R,4R)-3-((tert-butoxycarbonil)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetato de metilo. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.56 (t, J=9.06 Hz, 1H), 7.51 (t, J=8.85 Hz, 1H), 7.19 (br d, J=8.25 Hz, 1H), 4.94-5.03 (m, 2H), 4.51-4.59 (dt, J=4.63, 9.01 Hz, 1H), 3.68-3.77 (m, 3H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 1H), 2.95 (br t, J=10.63 Hz, 1H), 2.73-2.89 (m, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H), 1.79-1.89 (m, 1H), 1.39 (s, 9H). MS: (ESI ion pos.) m/z: 443.2 [M+1].

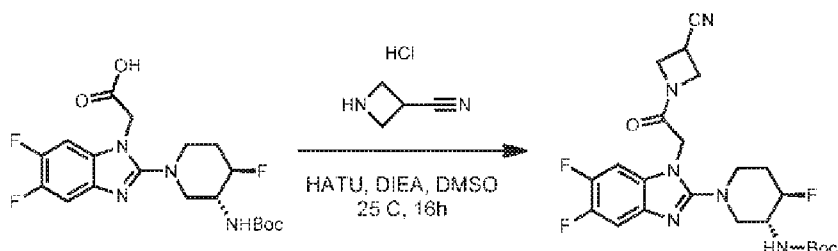


**Etapas 2.** Ácido 2-(2-((3R,4R)-3-((tert-butoxycarbonil)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético

El 2-(2-((3R,4R)-3-((tert-butoxycarbonil)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetato de metilo se saponificó utilizando LiOH (0.097 g, 4.05 mmol) en dioxano (1 mL) y agua (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó

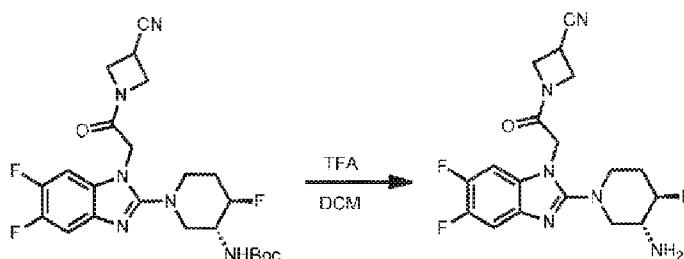


utilizando ácido acético y el precipitado blancuzco resultante se filtró para obtener ácido 2-(2-((3R,4R)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético. EM: (posición ESI) m/de: 429.2 [M+1].



- 5    Etapa      3.      ((3R,4R)-1-(1-(2-(3-cianoazetidin-1-il)-2-oxoetil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo

Una solución de ácido 2-(2-((3R,4R)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético (0.015 g, 0.035 mmol), clorhidrato de 3-cianoazetidina (4.15 mg, 0.035 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0.013 g, 0.035 mmol) en sulfóxido de dimetilo (0.117 ml) y DIPEA (0.024 ml, 0.140 mmol) se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa para obtener ((3R,4R)-1-(1-(2-(3-cianoazetidin-1-il)-2-oxoetil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo. EM: (posición ESI) m/z: 493.2 [M+1].

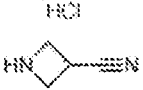
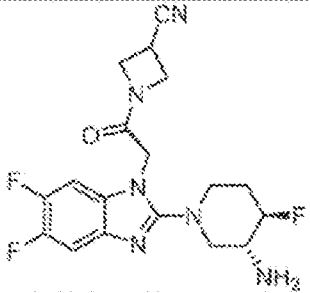
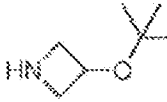
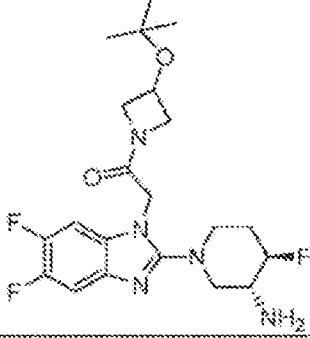
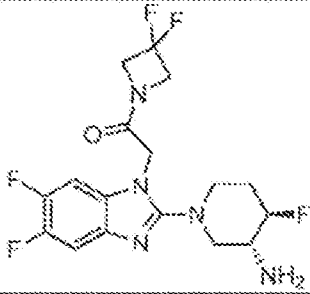


- 15    Etapa 4. 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)azetidina-3-carbonitrilo (Ejemplo 426)

El ((3R,4R)-1-(2-(3-cianoazetidin-1-il)-2-oxoetil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo se trató con TFA (0.5 mL) en DCM (0.5 mL). La mezcla se concentró y se purificó utilizando HPLC de fase inversa para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.34-7.60 (m, 2H), 4.73-4.80 (m, 2H), 4.48-4.60 (m, 2H), 4.31-4.48 (m, 1H), 4.17-4.28 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 1H), 3.82-3.94 (m, 1H), 2.96-3.06 (m, 2H), 2.74-2.84 (m, 1H), 2.06-2.17 (m, 1H), 1.64-1.88 (m, 3H). MS: (ESI ion pos.) m/z: 393.2 [M+1].

Los siguientes compuestos se elaboraron siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 426 y el Esquema general 14 anteriores:

Tabla 12. Los compuestos se elaboraron siguiendo en Esquema 14

| Ej. # | Amina                                                                               | Estructura                                                                         | Nombre del Compuesto                                                                                                            | MS<br>MH+ |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 426   |    |   | 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H benzo[d]imidazol-1-il)acetil)azetidine-3-carbonitrilo          | 393.2     |
| 427   |    |   | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3-(tert-butoxi)azetidin-1-il)etan-1-ona | 440.2     |
| 428   |  |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etanona       | 404.2     |

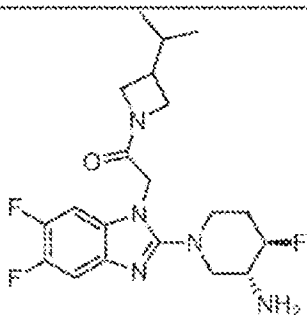
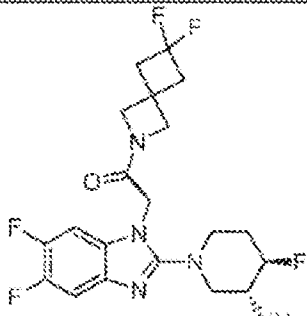
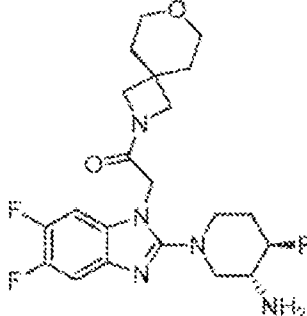
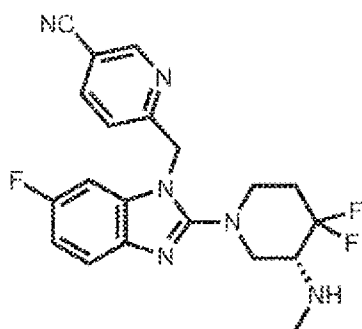
|     |                                                                                    |                                                                                    |                                                                                                                                         |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 429 |   |   | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(3-isopropylazetidin-1-yl)etanona                | 410.2 |
| 430 |   |   | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(6,6-difluoro-2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)etanona | 444.2 |
| 431 |  |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)etanona         | 438.2 |

Tabla 13. Datos de caracterización para los compuestos elaborados siguiendo el esquema 14

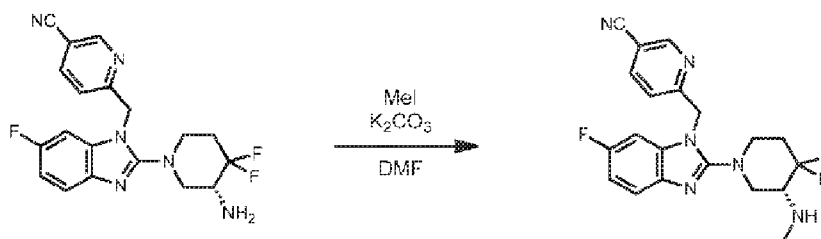
| Ej. # | Frec., Solvente            | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 426   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.34-7.60 (m, 2H), 4.73-4.80 (m, 2H), 4.48-4.60 (m, 2H), 4.31-4.48 (m, 1H), 4.17-4.28 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 1H), 3.82-3.94 (m, 1H), 2.96-3.06 (m, 2H), 2.74-2.84 (m, 1H), 2.06-2.17 (m, 1H), 1.64-1.88 (m, 3H).                                                                                                                                                             | --                    | --                                       |
| 427   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.46 (dd, J=7.43, 11.17 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=7.36, 10.39 Hz, 1H), 4.72-4.79 (m, 2H), 4.56-4.64 (m, 1H), 4.41-4.49 (m, 2H), 4.36 (br s, 1H), 4.16 (dd, J=7.20, 9.77 Hz, 1H), 4.08 (dt, J=4.98, 8.25 Hz, 1H), 3.70 (dd, J=4.71, 10.00 Hz, 1H), 2.95-3.06 (m, 2H), 2.78 (ddd, J=5.02, 8.10, 12.73 Hz, 1H), 2.02-2.16 (m, 1H), 1.89 (br s, 1H), 1.72-1.87 (m, 1H), 1.15 (s, 9H). | --                    | --                                       |
| 428   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.37-7.50 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.76-4.85 (m, 2H), 4.34-4.47 (m, 2H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.14-3.19 (m, 1H), 2.98-3.11 (m, 2H), 2.87-2.97 (m, 1H), 2.79 (dd, J=8.37, 12.57 Hz, 1H), 2.03-2.18 (m, 1H), 1.96 (dt, J=4.67, 9.19 Hz, 1H), 1.78-1.91 (m, 1H).                                                                                                                    | --                    | --                                       |
| 429   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.46 (dd, J=7.47, 11.13 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=7.32, 10.67 Hz, 1H), 4.70-4.79 (m, 2H), 4.32-4.47 (m, 1H), 4.25-4.30 (m, 1H), 3.92-3.99 (m, 2H), 3.62 (dd, J=5.92, 9.65 Hz, 1H), 3.34-3.43 (m, 1H), 2.96-3.05 (m, 2H), 2.76-2.82 (m, 1H), 2.31-2.47 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 1.74-1.91 (m, 3H), 0.86 (t, J=5.57 Hz, 6H).                                                     | --                    | --                                       |

| Ej. # | Frec., Solvente            | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                               | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 430   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.47 (t, J=9.20 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=7.36, 10.70 Hz, 1H), 4.74 (d, J=1.79 Hz, 2H), 4.32-4.46 (m, 3H), 4.03-4.10 (m, 2H), 3.37-3.54 (m, 1H), 2.92-3.05 (m, 3H), 2.88 (t, J=12.38 Hz, 4H), 2.74-2.83 (m, 1H), 2.11 (ddd, J=3.97, 8.10, 17.13 Hz, 1H), 1.74-1.93 (m, 1H).         | --                    | --                                       |
| 431   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub> | 7.47 (dd, J=7.43, 11.17 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=7.36, 10.70 Hz, 1H), 4.72-4.80 (m, 2H), 4.34-4.47 (m, 1H), 4.02 (q, J=8.33 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.46-3.59 (m, 4H), 3.34-3.36 (m, 1H), 2.96-3.06 (m, 2H), 2.80 (dd, J=8.21, 12.50 Hz, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 1.70-1.88 (m, 6H). | --                    | --                                       |

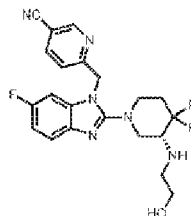


**Ejemplo 432:**  
 il)metil)nicotinonitrilo

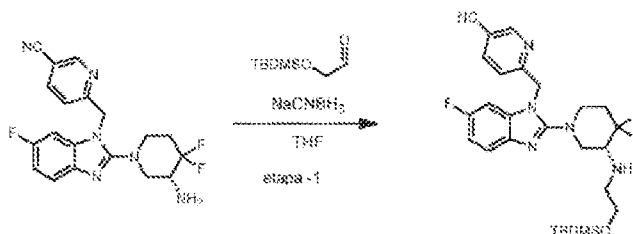
(R)-6-((2-(4,4-difluoro-3-(metilamino)piperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-



Se cargó un vial con (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo (100 mg, 0.259 mmol). Se equipó el vial con una barra agitadora y se agregó DMF (1.3 mL). Se agregó carbonato de potasio (53.7 mg, 0.388 mmol), seguido de yodometano (40.4 mg, 0.285 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se observó la formación de la amina mono y bismetilada mediante LCMS. La reacción se trabajó al diluir con EtOAc y NH<sub>4</sub>Cl (ac). La mezcla se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener la mezcla cruda. El crudo se purificó por HPLC para obtener el compuesto del título. MS: (ESI ion pos.) m/z: 401.2 [M+1]; RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.95 (dd, J=0.62, 2.18 Hz, 1H), 8.33 (dd, J=2.18, 8.10 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.10 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=4.98, 8.72 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=2.49, 9.03 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J=2.49, 8.72, 9.96 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 1H), 3.10-3.16 (m, 1H), 2.91-2.96 (m, 1H), 2.88 (td, J=3.66, 13.23 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13-2.23 (m, 1H), 2.01-2.13 (m, 1H).

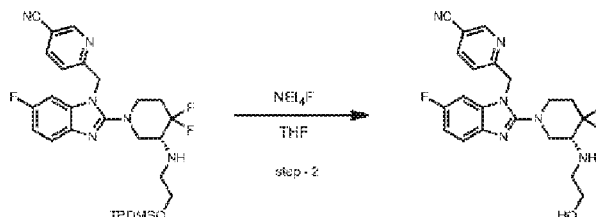


**Ejemplo 433:** (R)-6-((2-(4,4-difluoro-3-((2-hidroximetil)amino)piperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo



**Etapa 1.** (R)-6-((2-(3-((2-((tert-butyldimethylsilyl)oxi)etil)amino)-4,4-difluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo

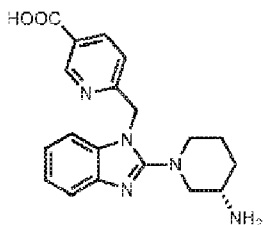
Se combinó (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo (89.4 mg, 0.231 mmol) con (tert-butyldimethylsilyloxi)acetaldehído (63.7 µl, 0.301 mmol) en un vial. Se agregaron tetrahidrofurano (2.3 mL) y cianoborohidruro de sodio (24.2 µl, 0.463 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, momento en el que el material de partida se consumió completamente. La reacción se apagó con NH<sub>4</sub>Cl(ac), se extrajo en EtOAc, se lavó con solución salina, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar (R)-6-((2-(3-((2-((tert-butyldimethylsilyl)oxi)etil)amino)-4,4-difluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



**Etapa 2.** (R)-6-((2-(4,4-difluoro-3-((2-hidroxietil)amino)piperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo (Ejemplo 433)

Se disolvió (R)-6-((2-(3-((2-((tert-butyldimethylsilyl)oxi)etil)amino)-4,4-difluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo en THF (2.3 mL) y se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1.0

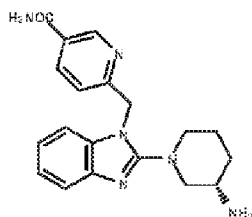
M en THF, 301  $\mu$ l, 0.301 mmol). La mezcla se dejó agitar a t.amb. durante 16 h. Se observó una desprotección clara mediante LCMS. La mezcla resultante se trabajó al diluir con agua y EtOAc, extraer con EtOAc y secar sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrar y concentrar. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (4 g de  $\text{SiO}_2$ , 0-70 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS: (ESI ion pos.) m/z: 431.2 [M+1]. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $d_4$ -MeOH)  $\delta$  8.82 (br s, 1H), 8.13-8.25 (m, 1H), 7.59 (d, J=8.30 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=4.67, 8.30 Hz, 1H), 6.98-7.06 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.17 (dtd, J=4.80, 8.63, 12.98 Hz, 1H), 4.06 (br d, J=13.23 Hz, 1H), 3.84-3.95 (m, 2H), 3.53-3.66 (m, 2H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.32-3.37 (m, 2H), 2.25-2.42 (m, 2H).



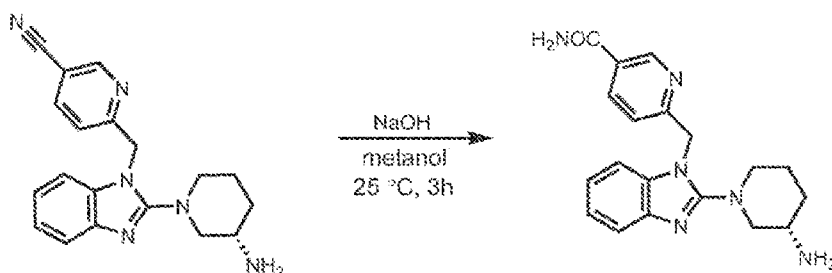
**Ejemplo 434:** Ácido (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotínico



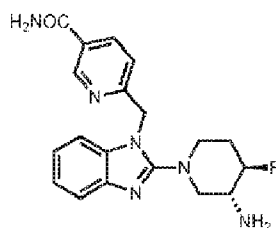
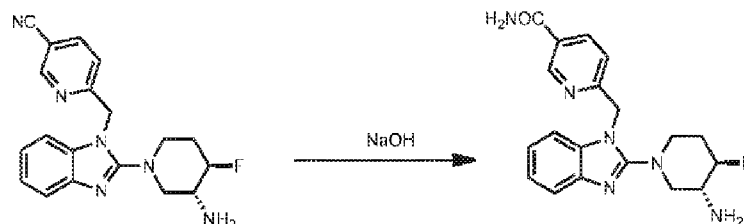
Se cargó un vial con (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo (0.03 g, 0.09 mmol) y ácido clorhídrico acuoso 3.99 N (0.075 ml, 0.451 mmol) en 1,4-dioxano (0.301 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa. RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.23-13.65 (br s, 1H), 8.98 (d, J=1.40 Hz, 1H), 8.29 (br d, J=6.85 Hz, 1H), 8.12-8.19 (m, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.51 (br d, J=7.71 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.15 (br s, 1H), 5.57-5.61 (br s, 2H), 3.58-3.76 (m, 1H), 3.44-3.57 (m, 1H), 3.16-3.29 (m, 2H), 3.06 (br s, 1H), 2.52-2.55 (m, 1H), 1.95 (br s, 1H), 1.83 (br s, 1H), 1.53-1.64 (m, 1H). MS: (ESI ion pos.) m/z: 352.2 [M+1].



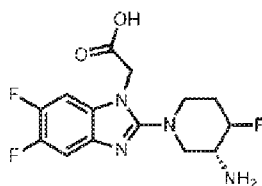
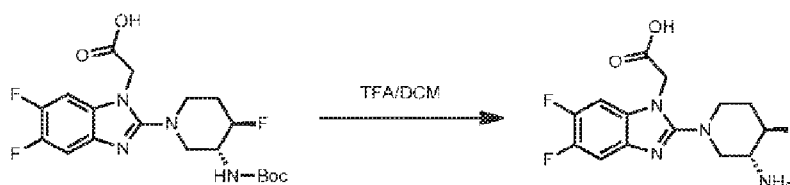
**Ejemplo 435:** (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinamida



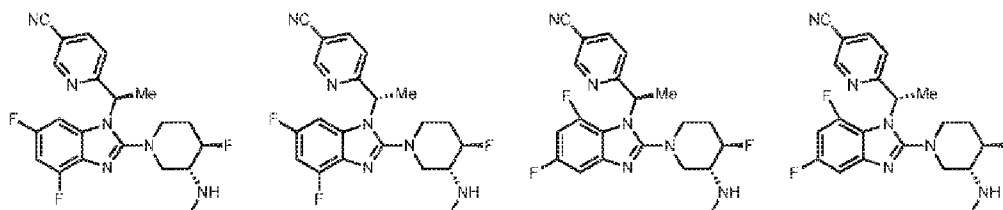
Un vial que contenía (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)nicotinonitrilo (0.03 g, 0.090 mmol) y NaOH (1 M en agua) (0.271 ml, 0.271 mmol) en metanol (0.30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para obtener el compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.94 (s, 1H), 8.16 (dd, J=2.22, 8.14 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.43 (d, J=7.79 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.17 Hz, 1H), 6.98-7.11 (m, 3H), 5.38-5.44 (m, 2H), 3.37-3.43 (m, 1H), 2.76-2.89 (m, 2H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.52-2.56 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.65-1.74 (m, 1H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.14-1.28 (m, 1H). MS: (ESI ion pos.) m/z: 351.2 [M+1].

**Ejemplo 436:** 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)nicotinamida

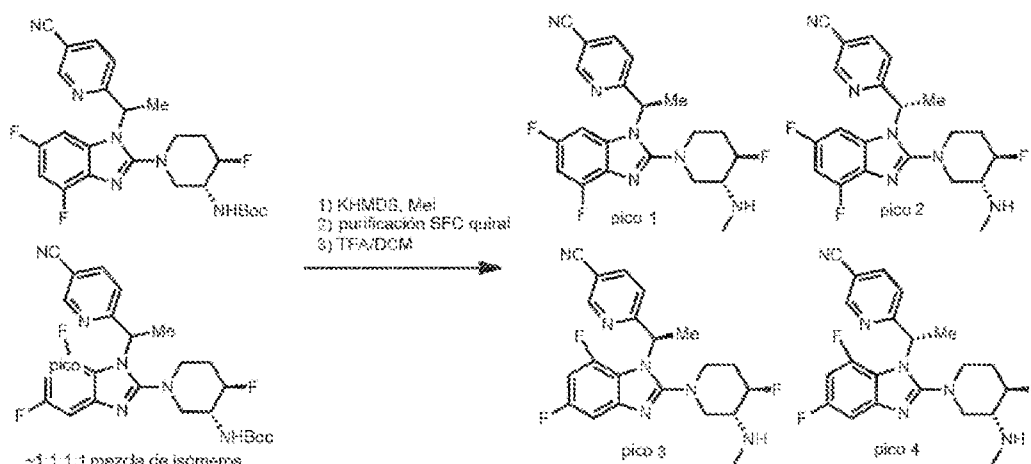
Un vial que contenía 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)nicotinonitrilo (0.03 g, 0.090 mmol) y NaOH (1 M en agua) (0.271 ml, 0.271 mmol) en metanol (0.301 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.84-9.04 (m, 1H), 8.08-8.27 (m, 1H), 7.48-7.58 (m, 1H), 7.06-7.34 (m, 4H), 5.51 (br d, J=6.75 Hz, 3H), 4.29-4.50 (m, 1H), 3.61 (br dd, J=3.89, 7.79 Hz, 1H), 3.39-3.50 (m, 1H), 2.87-3.19 (m, 3H), 2.10-2.27 (m, 1H), 1.78-1.97 (m, 1H), 0.79-0.98 (m, 1H). MS: (ESI ion pos.) m/z: 369.2 [M+1].

**Ejemplo 437:** Ácido 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)acético)

El ácido 2-((2-((3R,4R)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)acético) se trató con TFA (0.5 mL) en DCM (1 mL) y se agitó a t.amb. durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.47-7.60 (m, 2H), 4.82-4.92 (m, 2H), 4.51-4.59 (dt, J=4.63, 9.01 Hz, 1H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 1H), 2.95 (br t, J=10.63 Hz, 1H), 2.73-2.89 (m, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H), 1.79-1.89 (m, 1H). MS: (ESI ion pos.) m/z: 329.0 [M+1].



**Ejemplos 438-441:** 6-((R)-1-(4,6-difluoro-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)piperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)etil)nicotinonitrilo (Ejemplo 596) y 6-((S)-1-(4,6-difluoro-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)piperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)etil)nicotinonitrilo (Ejemplo 597) y 6-((R)-1-(5,7-difluoro-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)piperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)etil)nicotinonitrilo (Ejemplo 598) y 6-((S)-1-(5,7-difluoro-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)piperidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)etil)nicotinonitrilo (Ejemplo 599)



Etapa 1. Se disolvieron ((3R,4R)-1-(1-(1-(5-cianopiridin-2-il)etil)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (1.05 g, 2.098 mmol, mezcla de 4 isómeros) y yoduro de metilo (0.144 ml, 2.308 mmol) en THF y se enfriaron a 0 °C. Se agregó lentamente solución de bis(trimetilsilil)amida de potasio, 1 M en tetrahidrofurano (2.203 ml, 2.203 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. La conversión se detuvo, por lo que la reacción se apagó con cloruro de amonio y luego se extrajo con DCM (3X). Los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar una mezcla de productos metilados y N-H.

Etapa 2. Los isómeros se separaron utilizando SFC quiral: Chiralpak Cel2, 15 % de MeOH, 0.2 % de DEA.

Etapa 3. Cada isómero individual (100 mg, 1 equiv.) se disolvió en DCM (5 mL) y luego se agregó TFA (0.5 mL). Después de 1 hora, las soluciones se vertieron en columnas SCX previamente humedecidas y se lavaron con metanol. Los productos se eluyeron con amoniaco metanólico.

Pico 1: 6-((R)-1-(4,6-difluoro-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)nicotinonitrilo (Ejemplo 438): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1.88 - 2.08 (m, 4 H) 2.22 - 2.33 (m, 1 H) 2.41 - 2.50 (m, 3 H) 2.99 (dd, J=12.72, 9.34 Hz, 1 H) 3.16 - 3.30 (m, 2 H) 3.50 - 3.64 (m, 1 H) 3.77 - 3.95 (m, 1 H) 4.53 - 4.76 (m, 1 H) 5.97 (q, J=7.01 Hz, 1 H) 6.63 - 6.78 (m, 1 H) 7.04 - 7.16 (m, 1 H) 7.62 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 8.19 (dd, J=8.30, 2.08 Hz, 1 H) 8.84 (d, J=1.56 Hz, 1 H). MS: (ESI ion pos.) m/z: 415.2 [M+1].

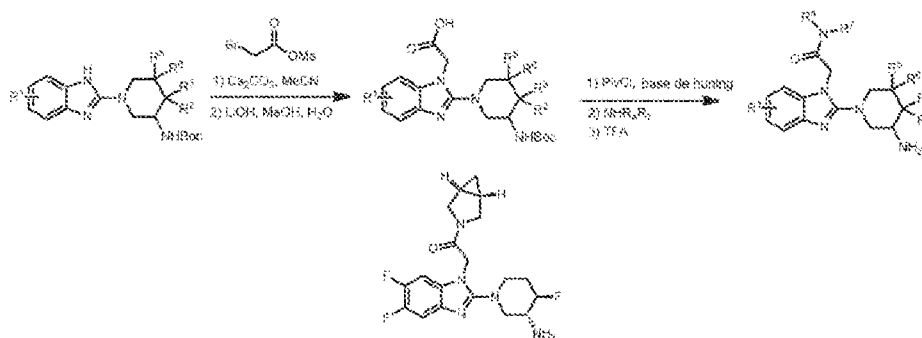
Pico 2: 6-((S)-1-(4,6-difluoro-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)nicotinonitrilo (Ejemplo 597): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1.97 (d, J=7.01 Hz, 3 H) 2.03 - 2.28 (m, 2 H) 2.52 (s, 3 H) 2.99 - 3.21 (m, 3 H) 3.59 (br d, J=12.98 Hz, 1 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 4.54 - 4.75 (m, 1 H) 5.97 (q, J=7.01 Hz, 1 H) 6.64 - 6.75 (m, 1 H) 7.10 (dd, J=8.82, 2.08 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 8.18 (dd, J=8.30, 2.08 Hz, 1 H) 8.76 - 8.87 (m, 1 H). MS: (ESI ion pos.) m/z: 415.2 [M+1].

Pico 3: 6-((R)-1-(5,7-difluoro-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)nicotinonitrilo (Ejemplo 598): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 2.01 (d, J=7.27 Hz, 4 H) 2.18 - 2.33 (m, 1 H) 2.49 (s, 3 H) 2.98 (dd, J=12.46, 9.34 Hz, 1 H) 3.14 - 3.28 (in, 2 H) 3.47 (br dd, J=12.85, 1.95 Hz, 1 H) 3.79 (dtd, J=8.40, 4.04, 4.04, 2.47 Hz, 1 H) 4.57 - 4.76 (m, 1 H) 5.91 - 6.04 (m, 1 H) 6.67 - 6.85 (m, 2 H) 7.63 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 8.13 - 8.25 (m, 1 H) 8.84 - 8.96 (m, 1 H). MS: (ESI ion pos.) m/z: 415.2 [M+1].

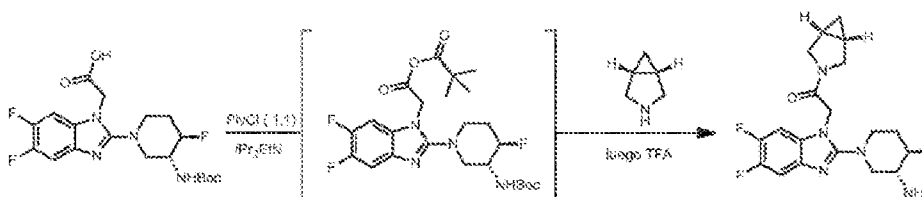
Pico 4: 6-((S)-1-(5,7-difluoro-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)nicotinonitrilo (Ejemplo 599): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 2.02 (d, J=7.01 Hz, 3 H) 2.16 - 2.35 (m, 1 H) 2.51 - 2.68 (m, 3 H) 2.98 - 3.20 (m, 3 H) 3.46 - 3.60 (m, 1 H) 3.65 - 3.78 (m, 1 H) 4.54 - 4.78 (m, 1 H) 5.99 (q, J=7.27 Hz, 1 H) 6.64 - 6.85 (m, 2 H) 7.58 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 8.19 (dd, J=8.17, 2.21 Hz, 1 H) 8.83 - 8.96 (m, 1 H). MS: (ESI ion pos.) m/z: 415.2 [M+1].

Esquema 15. Los compuesto se elaboraron mediante anhidro mezclado





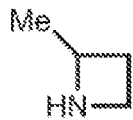
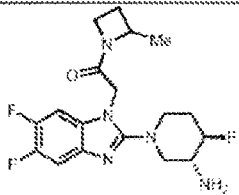
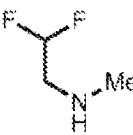
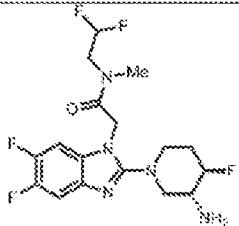
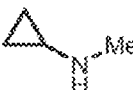
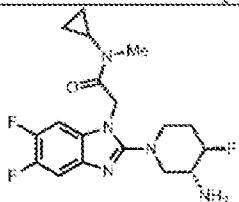
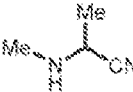
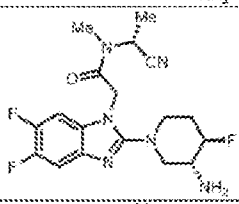
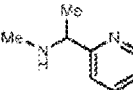
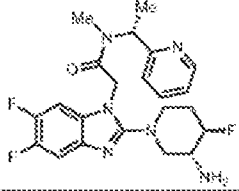
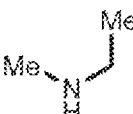
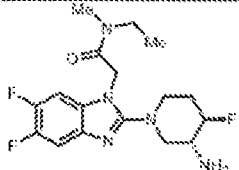
**Ejemplo 607:** 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)etanona



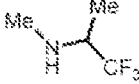
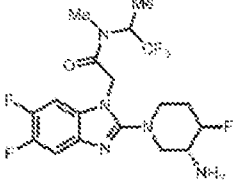
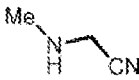
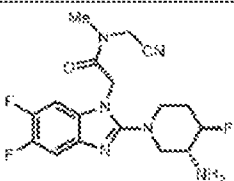
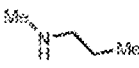
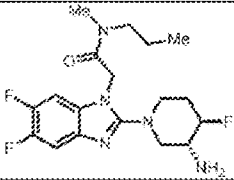
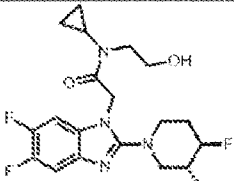
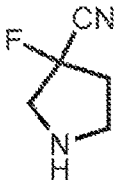
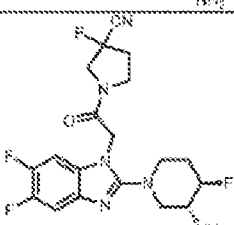
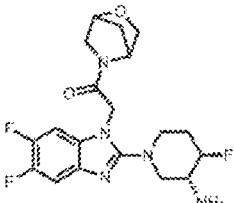
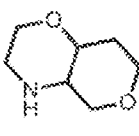
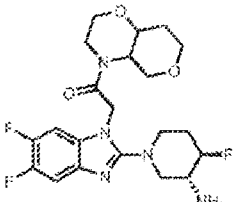
- 5 Etapa 1. 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)etanona

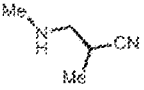
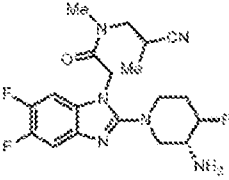
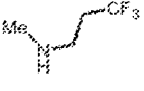
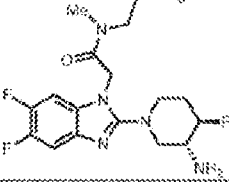
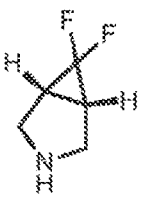
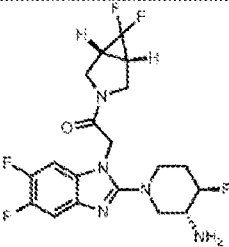
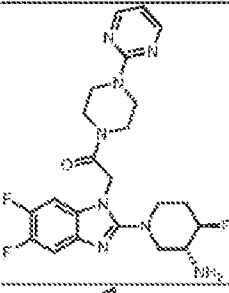
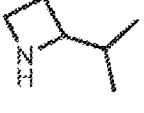
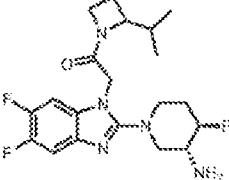
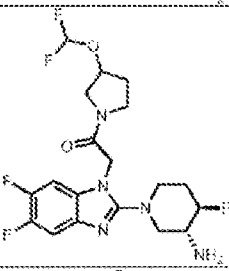
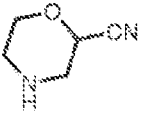
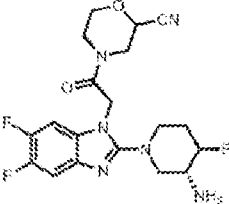
Ácido 2-(2-((3R,4R)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético (110 mg, 0.257 mmol), 1,1'-dimetiltrietilamina (135  $\mu$ l, 0.770 mmol) y tetrahidrofurano (1284  $\mu$ l) se combinaron en un vial y se enfriaron a 0 °C. Se agregó en forma de gotas cloruro de trimetilacetilo (24.12  $\mu$ l, 0.282 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La LCMS mostró una conversión completa a anhídrido mixto (aparece como éster metílico por LCMS a partir del desplazamiento de MeOH). Se agregó 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (1.5 equiv) y se dejó agitar durante 1 hora. La mezcla se concentró, luego se volvió a disolver en DCM/TFA (1:1) y se dejó agitar durante 1 hora. La mezcla se reconcentró, luego se redisolvió en 1 mL de DMSO, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado.

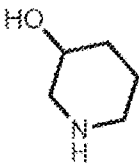
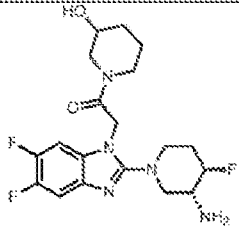
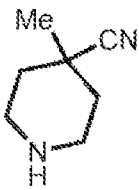
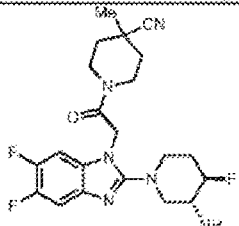
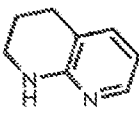
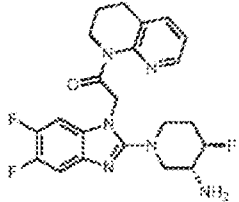
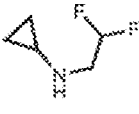
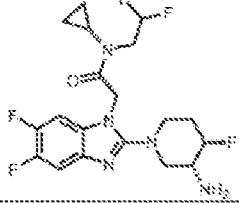
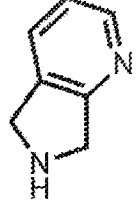
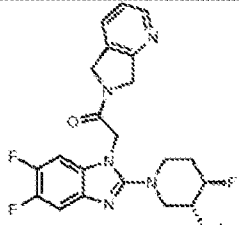
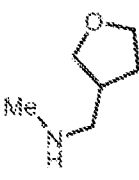
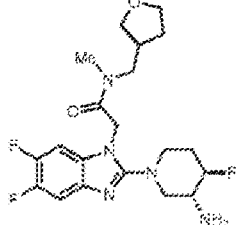
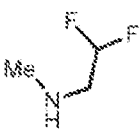
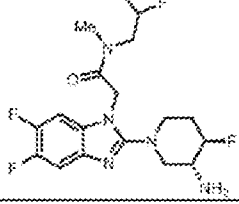
- 15 Tabla 14. Los siguientes compuestos se elaboraron siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 607 y el Esquema general 15 anteriores:

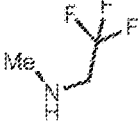
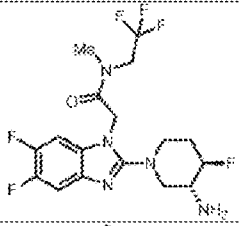
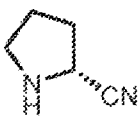
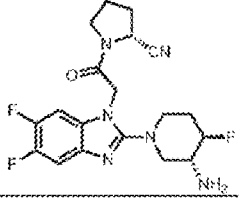
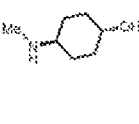
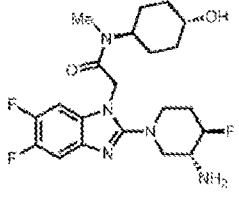
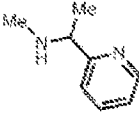
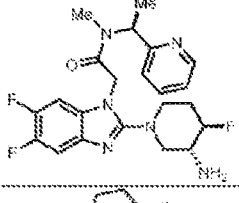
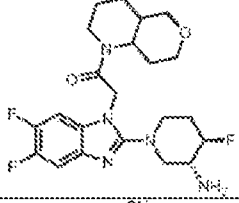
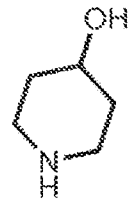
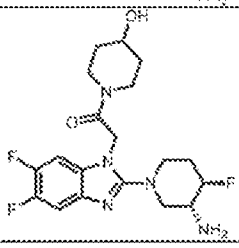
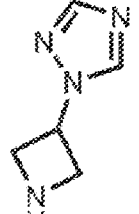
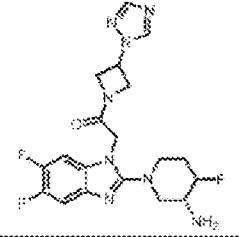
| Ej. # | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                                                                               | MS MH+ |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 600   |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(2-metilazetidin-1-yl)etanona               | 382.0  |
| 601   |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(2,2-difluoroetil)-N-metilacetamida         | 406.2  |
| 602   |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-ciclopropil-N-metilacetamida                | 382.2  |
| 603   |  | B                                     |   | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-((R)-1-cianoetil)-N-metilacetamida          | 395.2  |
| 604   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-((R)-1-(piridin-2-il)etil)acetamida | 447.0  |
| 605   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-etil-N-metilacetamida                       | 370.2  |

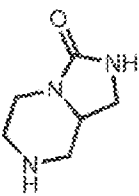
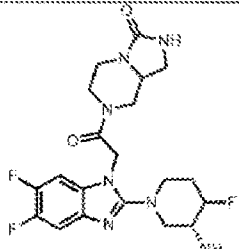
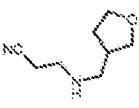
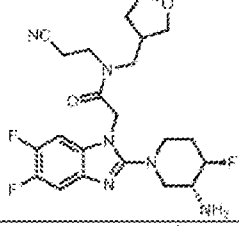
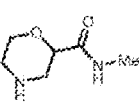
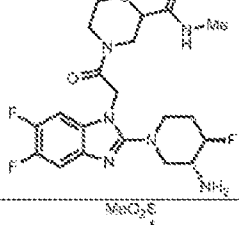
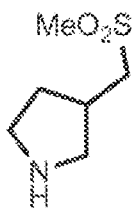
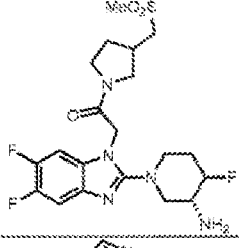
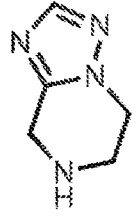
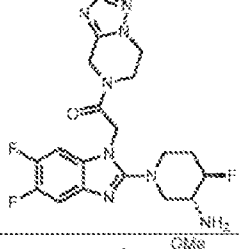
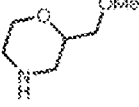
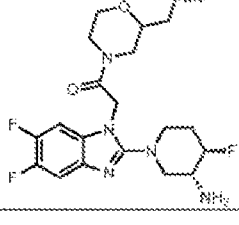
| Ej. # | Amina | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                                                   | MS MH+ |
|-------|-------|---------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 606   |       | B                                     |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzof[d]imidazol-1-yl)-N-(2-fluoroetil)-N-metilacetamida                | 388.2  |
| 607   |       | B                                     |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzof[d]imidazol-1-yl)-1-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)etanona | 394.0  |
| 608   |       | B                                     |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzof[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(1-(piridin-2-il)etil)acetamida        | 447.2  |
| 609   |       | B                                     |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzof[d]imidazol-1-yl)-1-(2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-yl)etanona         | 394.2  |
| 610   |       | B                                     |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzof[d]imidazol-1-yl)-N-((S)-1-cianoetil)-N-metilacetamida             | 395.4  |
| 611   |       | B                                     |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzof[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)acetamida        | 412.2  |
| 612   |       | B                                     |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzof[d]imidazol-1-yl)-N-(1-cianopropan-2-yl)-N-metilacetamida          | 409.2  |
| 613   |       | B                                     |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzof[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(1-(piridin-4-il)etil)acetamida        | 447.2  |

| Ej. # | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                                                                                       | MS MH+ |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 614   |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)acetamida       | 438.2  |
| 615   |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(cianometil)-N-metilacetamida                       | 381.2  |
| 616   |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-propilacetamida                             | 384.2  |
| 617   |  | B                                     |   | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-ciclopropil-N-(2-hidroxietil)acetamida              | 412.0  |
| 618   |  | B                                     |  | 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-fluoropirrolidina-3-carbonitrilo                 | 425.2  |
| 619   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)etanona       | 410.0  |
| 620   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(hexahidropirano[4,3-b][1,4]oxazin-4(7H)-il)etanona | 454.2  |

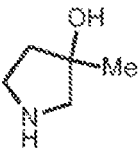
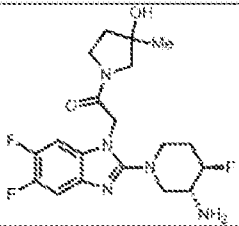
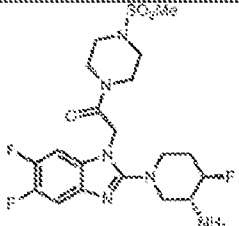
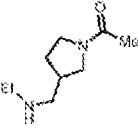
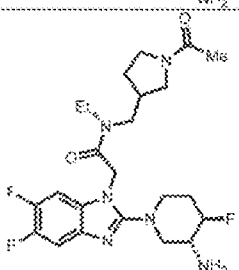
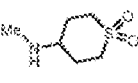
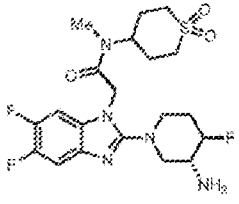
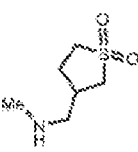
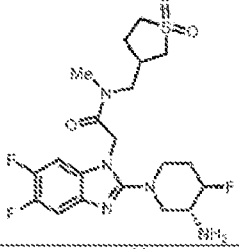
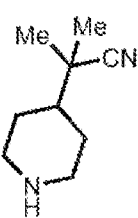
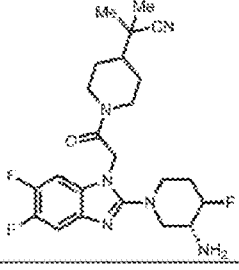
| Ej. # | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                                                                                               | MS MH+ |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 621   |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(2-cianopropil)-N-metilacetamida                            | 409.2  |
| 622   |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-(3,3,3-trifluoropropil)acetamida                    | 438.2  |
| 623   |    | B                                     |   | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-((1R,5S)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)etanona | 430.2  |
| 624   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(4-(pirimidin-2-yl)piperazin-1-yl)etanona                   | 475.0  |
| 625   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(2-isopropilazetidín-1-yl)etanona                           | 410.2  |
| 626   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(3-(difluorometoxi)pirrolidin-1-yl)etanona                  | 448.2  |
| 627   |  | B                                     |  | 4-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)acetil)morfolina-2-carbonitrilo                             | 423.0  |

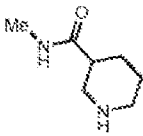
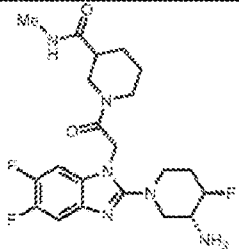
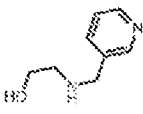
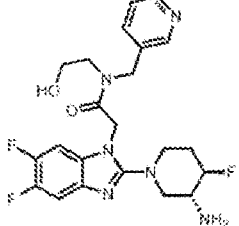
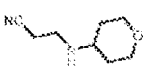
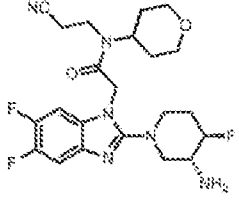
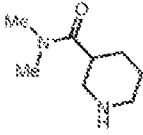
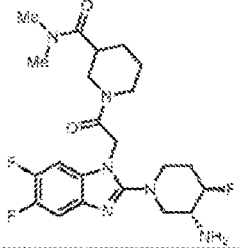
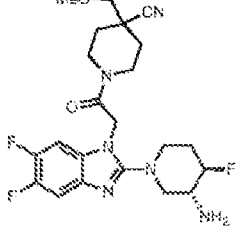
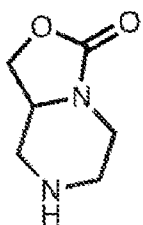
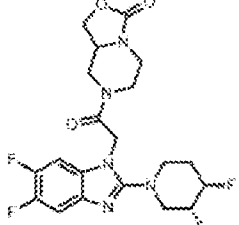
| Ej. # | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                                                                                  | MS MH+ |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 628   |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(3-hidroxipiperidin-1-yl)etanona               | 412.2  |
| 629   |    | B                                     |    | 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)acetil)-4-metilpiperidina-4-carbonitrilo       | 435.2  |
| 630   |    | B                                     |   | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)etanona   | 445.0  |
| 631   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-ciclopropil-N-(2,2-difluoroetil)acetamida      | 432.2  |
| 632   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etanona     | 431.2  |
| 633   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-yl)metil)acetamida | 426.0  |
| 634   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(2,2-difluoroetil)-N-metilacetamida            | 406.2  |

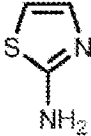
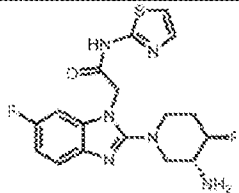
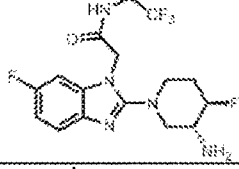
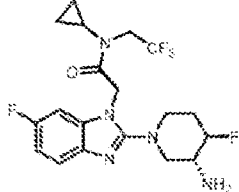
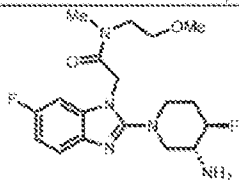
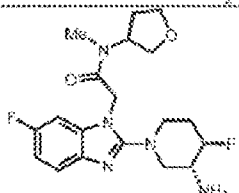
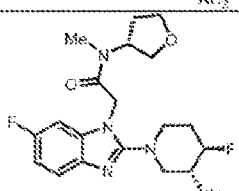
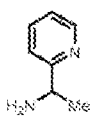
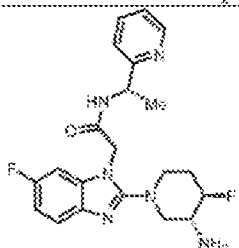
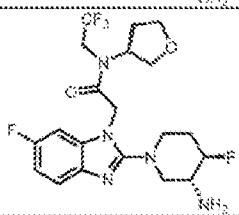
| Ej. # | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                                                                                    | MS MH+ |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 635   |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida           | 424.2  |
| 636   |    | B                                     |    | (R)-1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H benzo[d]imidazol-1-yl)acetil)pirrolidina-2-carbonitrilo            | 407.0  |
| 637   |    | B                                     |   | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N ((1R,4R)-4-hidroxici clohexil)-N metilacetamida  | 440.0  |
| 638   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-((S)-1-(piridin-2-il)etil)acetamida      | 447.2  |
| 639   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H benzo[d]imidazol-1-il)-1 (octahidro-1H-pirano[4,3-b]piridin-1-il)etanona  | 452.2  |
| 640   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona                 | 412.2  |
| 641   |  | B                                     |  | 1-(3-(1 H-1,2,4-triazol-1-il)azetidin-1-il)-2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etanona | 435.2  |

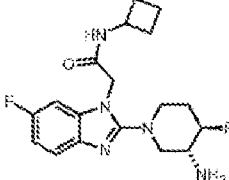
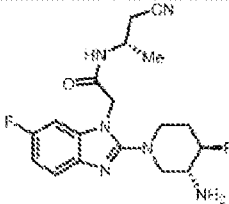
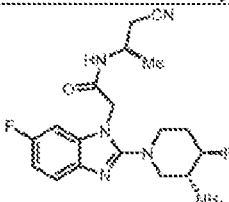
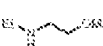
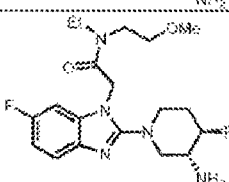
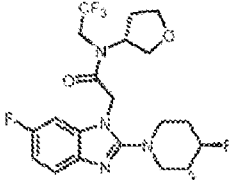
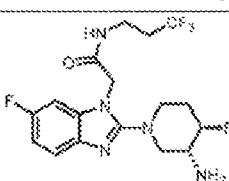
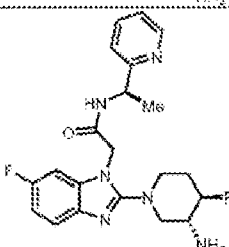
| Ej. # | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                                                                                               | MS MH+ |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 642   |    | B                                     |    | 7-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)acetil)hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3(2H)-ona             | 452.2  |
| 643   |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(2-cianoetil)-N-((tetrahidrofuran-3-yl)metil)acetamida      | 465.2  |
| 644   |   | B                                     |   | 4-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)acetil)-N-metilmorfolina-2-carboxamida                      | 455.2  |
| 645   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(3-((metilsulfonyl)metil)pirrolidin-1-yl)etanona            | 474.2  |
| 646   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)etanona | 435.2  |
| 647   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(2-(metoximetil)morfolino)etanona                           | 442.2  |

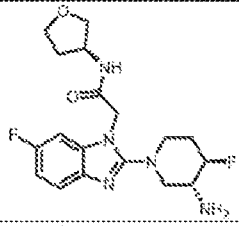
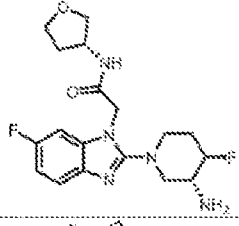
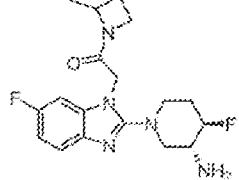
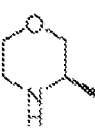
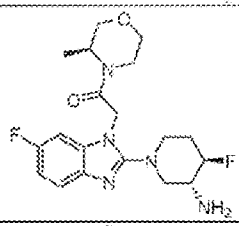
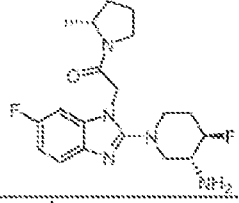
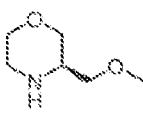
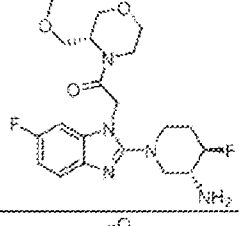
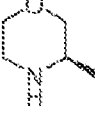
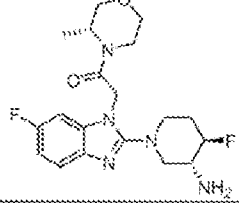


| Ej. # | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                                                                                              | MS MH+ |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 648   |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)etanona                  | 412.2  |
| 649   |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etanona                   | 475.2  |
| 650   |   | B                                     |   | N-((1-acetilpirrolidin-3-il)metil)-2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-etilacetamida           | 481.2  |
| 651   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-N-metilacetamida  | 474.2  |
| 652   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)metil)-N-metilacetamida | 474.0  |
| 653   |  | B                                     |  | 2-(1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)piperidin-4-il)-2-metilpropanonitrilo            | 463.0  |

| Ej. # | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                                                                                        | MS MH+ |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 654   |    | B                                     |    | 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)acetil)-N-metilpiperidina-3-carboxamida              | 453.2  |
| 655   |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(2-hidroxietyl)-N-(piridin-3-ilmetil)acetamida       | 463.2  |
| 656   |    | B                                     |   | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(2-cianoetyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida  | 465.2  |
| 657   |  | B                                     |  | 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)acetil)-N,N-dimetilpiperidina-3-carboxamida          | 467.2  |
| 658   |  | B                                     |  | 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)acetil)-4-(metoxi)metilpiperidina-4-carbonitrilo     | 465.2  |
| 659   |  | B                                     |  | 7-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)acetil)tetrahidro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazin-3(5H)-ona | 453.2  |

| Ej. # | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                                                                                      | MS MH+ |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 660   |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(thiazol-2-yl)acetamida                                | 393.0  |
| 661   |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)acetamida                        | 392.2  |
| 662   |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-ciclopopil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida            | 432.2  |
| 663   |   | B                                     |   | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(2-metoxietil)-N-metilacetamida                        | 382.2  |
| 664   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-((S)-tetrahidrofuran-3-il)acetamida            | 394.2  |
| 665   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-metil-N-((R)-tetrahidrofuran-3-il)acetamida            | 394.2  |
| 666   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-((S)-1-(piridin-2-il)etil)acetamida                    | 415.2  |
| 667   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-((S)-tetrahidrofuran-3-il)-N-(trifluorometil)acetamida | 462.2  |

| Ej. # | Amina                                                                               | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                                                                                          | MS MH+ |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|       |                                                                                     |                                       |                                                                                     | (2,2,2-trifluoroetil)acetamida                                                                                                                |        |
| 668   |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzod[imidazol-1-yl]-N-ciclobutilacetamida                                         | 364.2  |
| 669   |    | B                                     |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-((S)-1-cianopropan-2-yl)acetamida                          | 377.2  |
| 670   |    | B                                     |   | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-((R)-1-cianopropan-2-yl)acetamida                          | 377.2  |
| 671   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-etil-N-(2-metoxietil)acetamida                             | 396.2  |
| 672   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-((R)-tetrahidrofuran-3-yl)-N(2,2,2-trifluoroetil)acetamida | 462.2  |
| 673   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(3,3,3-trifluoropropil)acetamida                           | 406.2  |
| 674   |  | B                                     |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-((R)-1-(piridin-2-yl)etil)acetamida                        | 415.2  |

| Ej.<br># | Amina                                                                               | Procedimiento de<br>Desprotección<br>de Boc | Estructura                                                                          | Nombre del Compuesto                                                                                                         | MS<br>MH+ |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 675      |    | B                                           |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)acetamida       | 380.2     |
| 676      |    | B                                           |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)acetamida       | 380.2     |
| 677      |    | B                                           |    | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(2-metilazetidin-1-yl)etan-1-ona          | 464.2     |
| 678      |  | B                                           |   | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-((S)-3-metilmorfolino)etan-1-ona          | 394.2     |
| 679      |  | B                                           |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-((R)-2-metilpirrolidin-1-yl)etan-1-ona    | 378.2     |
| 680      |  | B                                           |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-((R)-3-(metoximetil) morfolino)etan-1-ona | 424.2     |
| 681      |  | B                                           |  | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-((R)-3-metilmorfolino)etan-1-ona          | 394.2     |

| Ej. # | Amina | Procedimiento de Desprotección de Boc | Estructura | Nombre del Compuesto                                                                                                         | MS MH+ |
|-------|-------|---------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 682   |       | B                                     |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-((S)-2-metilpirrolidin-1-yl)etan-1-ona    | 378.2  |
| 683   |       | B                                     |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(3,5-dimetilmorfolino)etan-1-ona          | 408.2  |
| 684   |       | B                                     |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(3-etilmorfolino)etan-1-ona               | 408.2  |
| 685   |       | B                                     |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-((S)-3-ciclopropilmorfolino)etan-1-ona    | 420.2  |
| 686   |       | B                                     |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-((R)-3-(hidroximetil)morfolino)etan-1-ona | 410.2  |
| 687   |       | B                                     |            | 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-yl)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-(3,3-dimetilmorfolino)etan-1-ona          | 408.2  |

Tabla 15. Datos de caracterización para los compuestos tabulados en la Tabla 14 8.

La columna "Estadio de Separación" indica después de cual etapa de proceso los regioisómeros formados debido a la sustitución de bencimidazol asimétrico en R<sup>1</sup> en el Esquema 15 se separaron durante la preparación del compuesto final tabulado (I = después de la preparación del intermedio de ácido acético (donde al menos un R<sup>1</sup> no es hidrógeno); B = antes de desprotección de boc o F = compuesto final).

| Ej. # | Frec., Solvente              | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Estado de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|
| 600   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.42-7.56 (m, 1H), 7.38 (dd, J=7.47, 10.59 Hz, 1H), 4.60-4.88 (m, 2H), 4.55-4.90 (m, 3H), 4.32-4.52 (m, 2H), 4.11-4.21 (m, 1H), 3.76-3.90 (m, 1H), 2.96-3.09 (m, 2H), 2.71-2.88 (m, 1H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.12 (dt, J=3.11, 13.08 Hz, 1H), 1.73-1.90 (m, 3H), 1.53 (d, J=6.23 Hz, 1H), 1.35 (dd, J=1.87, 6.23 Hz, 2H)                                                                                                                                             | --                   | --                                       |
| 601   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.44-7.53 (m, 1H), 7.25-7.43 (m, 1H), 6.02-6.55 (m, 1H), 4.99-5.11 (m, 2H), 4.30-4.48 (m, 1H), 3.93-4.03 (m, 1H), 3.78 (dt, J=3.74, 15.41 Hz, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.94-3.04 (m, 3H), 2.71-2.82 (m, 1H), 2.01-2.15 (m, 1H), 1.70-1.87 (m, 3H)                                                                                                                                                                                                                         | --                   | --                                       |
| 602   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.35-7.53 (m, 2H), 4.99-5.15 (m, 2H), 4.30-4.46 (m, 1H), 3.28 (br d, J=3.43 Hz, 1H), 2.95-3.10 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.79 (br dd, J=8.25, 12.61 Hz, 1H), 2.02-2.18 (m, 1H), 1.71-1.88 (m, 3H), 0.86-1.01 (m, 4H)                                                                                                                                                                                                                                                   | --                   | --                                       |
| 603   | 500MHz d <sub>4</sub> -MeOH  | 7.31-7.40 (m, 1H), 7.18-7.30 (m, 1H), 5.58 (q, J=7.18 Hz, 1H), 5.02-5.19 (m, 2H), 4.42-4.61 (m, 1H), 3.53 (dtd, J=1.56, 4.18, 12.39 Hz, 1H), 3.39 (br d, J=12.98 Hz, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.21-3.30 (m, 1H), 3.04-3.15 (m, 1H), 3.07 (br s, 1H), 2.98 (dd, J=8.82, 12.46 Hz, 1H), 2.17-2.29 (m, 1H), 1.89-2.93 (m, 1H), 1.56 (d, J=7.01 Hz, 3H)                                                                                                                       | B                    | Chiralpak OJ, 10% de MeOH, pico 2        |
| 604   | 500MHz d <sub>4</sub> -MeOH  | mezcla de rotámeros: 8.68 (d, J=4.67 Hz, 1H), 8.53-8.62 (m, 1H), 7.90 (dt, J=1.82, 7.79 Hz, 1H), 7.83 (dt, J=1.82, 7.79 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.79 Hz, 1H), 7.27-7.46 (m, 3H), 5.83 (q, J=7.01 Hz, 1H), 5.20-5.48 (m, 1H), 5.09 (d, J=2.34 Hz, 1H), 4.37-4.57 (m, 1H), 3.48-3.57 (m, 1H), 3.34-3.46 (m, 1H), 3.05-3.21 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.90-3.01 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.12-2.27 (m, 1H), 1.88-2.01 (m, 1H), 1.80 (d, J=7.01 Hz, 1H), 1.64 (d, J=7.01 Hz, 2H) | B                    | Chiralpak AD, 20% de MeOH, pico 2        |
| 605   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | Mezcla de rotámeros: 7.41-7.52 (m, 1H), 7.29-7.40 (m, 1H), 4.94-5.01 (m, 2H), 4.26-4.49 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 1H), 3.07-3.11 (m, 2H), 2.93-3.05 (m, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.75-2.82 (m, 1H), 2.03-2.15 (m, 1H), 1.64-1.83 (m, 3H), 1.00-1.24 (m, 3H)                                                                                                                                                                                                                  | --                   | --                                       |
| 606   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | Mezcla de rotámeros: 7.43-7.50 (m, 1H), 7.23-7.41 (m, 1H), 4.98-5.05 (m, 2H), 4.66-4.77 (m, 1H), 4.49-4.61 (m, 1H), 4.30-4.47 (m, 1H), 3.75-3.86 (m, 1H), 3.60-3.69 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.94-3.04 (m, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.77 (ddd, J=8.56, 12.61, 18.68 Hz, 1H), 1.97-2.14 (m, 1H), 1.71-1.85 (m, 3H)                                                                                                                                                           | --                   | --                                       |

| Ej<br># | Frec.,<br>Solvente                     | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Estado de<br>Separación | Condiciones de<br>Separación de<br>Isómero SFC |
|---------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------|
| 607     | 600<br>MHz,<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub> | 7.34-7.50 (m, 2H), 4.91 (dd, J=14.95, 17.44 Hz, 1H), 4.71-4.83 (m, 1H), 4.32-4.48 (m, 1H), 3.76 (dd, J=8.25, 9.81 Hz, 1H), 3.56-3.70 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.91-3.06 (m, 2H), 2.73-2.83 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 1.82-1.96 (m, 1H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.69 (br dd, J=3.74, 7.47 Hz, 1H), 1.57 (td, J=3.62, 7.40 Hz, 1H), 0.70-0.80 (m, 1H), 0.20 (d, J=4.36 Hz, 1H) | ---                     | ---                                            |
| 608     | 600<br>MHz,<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub> | Mezcla de diastereómeros: 8.46-8.53 (m, 2H), 7.68-7.76 (m, 1H), 7.44-7.52 (m, 3H), 5.74-5.81 (m, 1H), 4.97-5.13 (m, 2H), 4.32-4.48 (m, 1H), 2.94-3.07 (m, 2H), 2.89 (d, J=3.43 Hz, 3H), 2.76-2.84 (m, 1H), 2.04-2.15 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 3H), 1.68 (br t, J=6.85 Hz, 1H), 1.53 (dd, J=2.49, 7.16 Hz, 3H)                                                                   | --                      | --                                             |
| 609     | 600<br>MHz,<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub> | Mezcla de diastereómeros: 7.43-7.53 (m, 1H), 7.38 (qd, J=7.06, 10.59 Hz, 1H), 5.18 (dd, J=7.63, 17.59 Hz, 1H), 4.88-5.03 (m, 1H), 4.27-4.49 (m, 1H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.62 (dtd, J=2.96, 5.98, 8.76 Hz, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 2.94-3.08 (m, 3H), 2.75-2.86 (m, 1H), 2.08-2.20 (m, 2H), 1.90 (ddd, J=3.43, 8.88, 12.61 Hz, 1H), 1.71-1.83 (m, 4H), 0.81-0.90 (m, 1H)       | --                      | --                                             |
| 610     | 500MHz<br>d <sub>4</sub> -MeOH         | 7.35 (dd, J=7.27, 10.64 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=7.14, 10.25 Hz, 1H), 5.48-5.60 (m, 1H), 5.01-5.19 (m, 2H), 4.51-4.66 (m, 1H), 3.56-3.64 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.03-3.13 (m, 1H), 2.17-2.31 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 1H), 1.56 (d, J=7.27 Hz, 3H)                                                                                                               | B                       | Chiralpak OJ,<br>10% de<br>MeOH,<br>pico 1     |
| 611     | 600<br>MHz,<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub> | 7.25-7.58 (m, 2H), 4.90-5.18 (m, 3H), 4.28-4.49 (m, 1H), 3.93-4.00 (m, 1H), 3.54-3.79 (m, 3H), 2.89-3.08 (m, 4H), 2.71-2.84 (m, 2H), 2.07-2.23 (m, 2H), 1.71-1.89 (m, 2H), 1.66-2.00 (m, 1H)                                                                                                                                                                                  | --                      | --                                             |
| 612     | 600<br>MHz,<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub> | Mezcla de diastereómeros: 7.43-7.51 (m, 1H), 7.28-7.41 (m, 1H), 4.93-5.20 (m, 2H), 4.74-4.85 (m, 1H), 4.30-4.55 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 2H), 3.01-3.05 (m, 3H), 2.96-3.00 (m, 1H), 2.75-2.90 (m, 4H), 2.75-2.88 (m, 3H), 2.04-2.20 (m, 1H), 1.70-1.87 (m, 3H), 1.14-1.35 (m, 3H)                                                                                               | --                      | --                                             |
| 613     | 600<br>MHz,<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub> | 8.53-8.60 (m, 2H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.31 (dd, J=5.45, 8.56 Hz, 2H), 5.69 (quin, J=6.54 Hz, 1H), 4.99-5.18 (m, 2H), 4.34-4.52 (m, 1H), 2.93-3.09 (m, 2H), 2.90 (d, J=4.67 Hz, 3H), 2.75-2.86 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 1H), 1.76-1.88 (m, 3H), 1.51 (dd, J=2.96, 7.01 Hz, 3H)                                                                                                   | --                      | --                                             |



| Ej. # | Frec., Solvente              | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 614   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | Mezcla de diastereómeros: 7.45-7.53 (m, 1H), 7.30-7.43 (m, 1H), 5.17-5.30 (m, 1H), 5.02-5.17 (m, 2H), 4.30-4.48 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.91-3.04 (m, 2H), 2.73-2.82 (m, 1H), 2.03-2.15 (m, 1H), 1.80-1.86 (m, 1H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.33-1.53 (m, 3H)                                                     | --                    | --                                       |
| 615   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.40-7.55 (m, 2H), 5.02-5.15 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.31-4.44 (m, 1H), 3.27-3.30 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.97-3.06 (m, 1H), 2.93-3.05 (m, 1H), 2.78 (dd, J=8.10, 12.46 Hz, 1H), 2.06-2.18 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 1H)                                                                                                            | --                    | --                                       |
| 616   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.41-7.52 (m, 1H), 7.29-7.40 (m, 1H), 4.94-5.01 (m, 2H), 4.26-4.49 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 1H), 3.07-3.11 (m, 2H), 2.93-3.05 (m, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.75-2.82 (m, 1H), 2.03-2.15 (m, 1H), 1.64-1.83 (m, 3H), 1.00-1.24 (m, 3H)                                                                                                  | --                    | --                                       |
| 617   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.45 (ddd, J=7.47, 10.98, 14.25 Hz, 2H), 5.00-5.14 (m, 2H), 4.31-4.50 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.38-3.48 (m, 4H), 3.19-3.24 (m, 1H), 2.93-3.06 (m, 3H), 2.77 (dd, J=8.41, 12.46 Hz, 1H), 2.03-2.21 (m, 1H), 1.73-1.88 (m, 1H), 0.88-1.03 (m, 4H)                                                                            | --                    | --                                       |
| 618   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.45-7.51 (m, 1H), 7.33-7.44 (m, 1H), 4.82-5.09 (m, 2H), 4.42-4.54 (m, 1H), 4.26-4.39 (m, 1H), 3.91-4.21 (m, 2H), 3.71-3.86 (m, 2H), 3.43 (dt, J=7.32, 10.98 Hz, 1H), 3.16-3.26 (m, 1H), 2.97-3.07 (m, 2H), 2.75-2.86 (m, 2H), 2.52-2.73 (m, 2H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.74-1.85 (m, 1H)                                         | --                    | --                                       |
| 619   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.44-7.50 (m, 1H), 7.32-7.43 (m, 1H), 4.84-5.14 (m, 2H), 4.61-4.79 (m, 2H), 4.33-4.49 (m, 1H), 3.74-3.86 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.25-3.30 (m, 2H), 3.23 (br d, J=11.52 Hz, 1H), 2.91-3.06 (m, 2H), 2.80 (dd, J=8.25, 12.61 Hz, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 1.73-1.96 (m, 5H)                                         | --                    | --                                       |
| 620   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | Mezcla de isómeros: 7.39-7.49 (m, 2H), 4.91-5.08 (m, 2H), 4.33-4.52 (m, 2H), 3.87-3.96 (m, 2H), 3.74-3.85 (m, 2H), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.51 (t, J=11.05 Hz, 1H), 3.43 (dt, J=3.11, 9.65 Hz, 1H), 3.21-3.27 (m, 2H), 2.94-3.05 (m, 2H), 2.79 (td, J=8.10, 12.46 Hz, 1H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.73-1.85 (m, 3H), 1.52-1.61 (m, 1H) | --                    | --                                       |
| 621   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | Mezcla de diastereómeros: 7.42-7.51 (m, 1H), 7.38 (dd, J=7.47, 10.59 Hz, 1H), 4.93-5.13 (m, 2H), 4.29-4.47 (m, 1H), 3.65-3.88 (m, 1H), 3.40-3.57 (m, 1H), 3.19-3.23 (m, 3H), 2.95-3.07 (m, 2H), 2.67-2.86 (m, 1H), 2.04-2.17 (m, 1H), 1.71-1.85 (m, 3H)                                                                        | --                    | --                                       |

| Ej.<br># | Frec.,<br>Solvente                     | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Estadio de<br>Separación | Condiciones de<br>Separación de<br>Isómero SFC |
|----------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------|
| 622      | 600<br>MHz,<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub> | 7.42-7.51 (m, 1H), 7.30-7.39 (m, 1H), 4.91-5.10 (m, 2H), 4.32-4.49 (m, 1H), 3.53-3.74 (m, 2H), 3.26 (br dd, J=5.14, 7.32 Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.11-3.21 (m, 1H), 2.93-3.05 (m, 2H), 2.78 (dd, J=8.25, 12.61 Hz, 1H), 2.52-2.57 (m, 1H), 2.04-2.15 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 3H)                                                          | --                       | --                                             |
| 623      | 600<br>MHz,<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub> | 7.43-7.52 (m, 1H), 7.33 (dd, J=7.16, 10.59 Hz, 1H), 4.93-5.01 (m, 1H), 4.81-4.90 (m, 1H), 4.31-4.48 (m, 1H), 4.02-4.12 (m, 1H), 3.91-4.01 (m, 1H), 3.80 (br d, J=12.46 Hz, 1H), 3.58-3.70 (m, 1H), 3.17-3.26 (m, 1H), 2.91-3.03 (m, 2H), 2.72-2.85 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.02-2.20 (m, 1H), 1.68-1.81 (m, 2H)                     | --                       | --                                             |
| 624      | 600<br>MHz,<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub> | 8.32-8.47 (m, 2H), 7.35-7.53 (m, 2H), 6.61-6.74 (m, 1H), 5.03-5.16 (m, 2H), 4.32-4.48 (m, 1H), 3.83-3.93 (m, 2H), 3.77 (br t, J=4.20 Hz, 2H), 3.67-3.73 (m, 4H), 3.60-3.64 (m, 2H), 2.95-3.06 (m, 2H), 2.81 (dd, J=7.94, 12.61 Hz, 1H), 2.05-2.19 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H)                                                            | --                       | --                                             |
| 625      | 600<br>MHz,<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub> | Mezcla de rotámeros: 7.44-7.53 (m, 1H), 7.36 (dd, J=7.32, 10.74 Hz, 1H), 4.66-4.90 (m, 2H), 4.50-4.65 (m, 1H), 4.31-4.48 (m, 1H), 4.10-4.28 (m, 2H), 3.99-4.09 (m, 1H), 2.91-3.09 (m, 2H), 2.79 (dt, J=8.56, 13.16 Hz, 1H), 2.20-2.32 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.00 (td, J=5.61, 15.26 Hz, 1H), 1.69-1.89 (m, 3H), 0.77-0.92 (m, 6H) | --                       | --                                             |
| 626      | 600<br>MHz,<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub> | Mezcla de rotámeros: 7.47 (dd, J=7.47, 11.21 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=7.16, 10.59 Hz, 1H), 6.61-6.99 (m, 1H), 4.79-5.01 (m, 3H), 4.30-4.48 (m, 1H), 3.63-3.94 (m, 3H), 3.51-3.61 (m, 2H), 2.96-3.07 (m, 2H), 2.79 (ddd, J=1.25, 8.33, 12.53 Hz, 1H), 2.17-2.31 (m, 1H), 1.98-2.15 (m, 3H), 1.73-1.81 (m, 1H)                                | --                       | --                                             |
| 627      | 600<br>MHz,<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub> | Mezcla de diastereómeros: 7.43-7.53 (m, 1H), 7.28-7.40 (m, 1H), 4.98-5.28 (m, 3H), 4.30-4.51 (m, 1H), 4.01-4.26 (m, 1H), 3.74-3.98 (m, 4H), 3.44-3.53 (m, 1H), 3.40-3.59 (m, 1H), 2.94-3.10 (m, 3H), 2.72-2.87 (m, 1H), 2.06-2.19 (m, 1H), 1.71-1.94 (m, 1H)                                                                            | --                       | --                                             |
| 628      | 600<br>MHz,<br>DMSO-<br>d <sub>6</sub> | Mezcla de diastereómeros: 7.23-7.49 (m, 2H), 4.91-5.18 (m, 4H), 4.29-4.49 (m, 1H), 3.49-4.15 (m, 4H), 2.92-3.09 (m, 3H), 2.71-2.82 (m, 1H), 2.04-2.16 (m, 1H), 1.29-1.90 (m, 8H)                                                                                                                                                        | --                       | --                                             |

| Ej. # | Frec., Solvente              | Datos RMN $^1\text{H}$ ( $\delta$ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Estado de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|
| 629   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.44-7.52 (m, 1H), 7.41 (dd, J=7.32, 10.74 Hz, 1H), 4.94-5.14 (m, 2H), 4.34-4.49 (m, 1H), 4.23-4.32 (m, 1H), 3.97-4.06 (m, 1H), 3.21 (br d, J=1.25 Hz, 1H), 2.95-3.05 (m, 2H), 2.74-2.91 (m, 2H), 2.06-2.16 (m, 1H), 2.01 (td, J=2.76, 5.99 Hz, 1H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.43-1.51 (m, 1H), 1.40 (s, 3H)          | --                   | --                                       |
| 630   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 8.35-8.57 (m, 1H), 7.59-7.69 (m, 1H), 7.26-7.53 (m, 2H), 7.24 (dd, J=4.83, 7.63 Hz, 1H), 5.02-5.21 (m, 2H), 4.66-4.93 (m, 1H), 4.60-4.95 (m, 1H), 4.25-4.48 (m, 1H), 3.92 (br t, J=5.92 Hz, 1H), 3.80-3.87 (m, 1H), 2.71-3.14 (m, 5H), 1.97-2.15 (m, 1H), 1.62-1.80 (m, 1H)                                                                            | --                   | --                                       |
| 631   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.19-7.28 (m, 2H), 6.88-6.96 (m, 1H), 6.00-6.28 (m, 1H), 5.11-5.23 (m, 2H), 4.31-4.50 (m, 1H), 3.76 (dt, J=3.74, 15.26 Hz, 2H), 2.92-3.08 (m, 3H), 2.81 (dd, J=8.25, 12.61 Hz, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 1.70-1.84 (m, 1H), 0.89-1.07 (m, 4H)                                                                                                            | --                   | --                                       |
| 632   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 8.49-8.55 (m, 1H), 7.81-7.90 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 1H), 5.00-5.17 (m, 4H), 4.67-4.79 (m, 2H), 4.32-4.47 (m, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 2.95-3.09 (m, 2H), 2.82 (dd, J=7.94, 12.61 Hz, 1H), 2.05-2.16 (m, 1H), 1.76-1.87 (m, 2H)                                                                                                       | --                   | --                                       |
| 633   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | Mezcla de diastereómeros: 7.43-7.52 (m, 1H), 7.29-7.41 (m, 1H), 4.91-5.05 (m, 2H), 4.29-4.50 (m, 1H), 3.55-3.89 (m, 3H), 3.36-3.49 (m, 2H), 3.19-3.28 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.94-3.05 (m, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.73-2.83 (m, 1H), 2.51-2.66 (m, 1H), 2.02-2.15 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 2H), 1.43-1.64 (m, 1H)                         | --                   | --                                       |
| 634   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.22-7.29 (m, 1H), 7.06-7.21 (m, 1H), 6.87-6.96 (m, 1H), 6.01-6.52 (m, 1H), 4.97-5.13 (m, 2H), 4.29-4.50 (m, 1H), 3.68-4.05 (m, 2H), 3.57 (q, J=7.16 Hz, 1H), 3.40 (br d, J=7.16 Hz, 1H), 2.93-3.06 (m, 2H), 2.71-2.89 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 1H), 1.78 (ddd, J=3.58, 6.46, 9.58 Hz, 1H), 1.24 (t, J=7.16 Hz, 2H), 1.06 (t, J=7.01 Hz, 1H)             | --                   | --                                       |
| 635   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.21-7.27 (m, 1H), 7.16 (dd, J=4.67, 8.72 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=4.67, 8.72 Hz, 1H), 6.88-6.98 (m, 1H), 4.98-5.20 (m, 2H), 4.15-4.52 (m, 1H), 4.21 (q, J=9.65 Hz, 1H), 3.63 (q, J=7.06 Hz, 2H), 3.42 (br d, J=6.85 Hz, 1H), 2.89-3.07 (m, 2H), 2.69-2.85 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 1.69-1.81 (m, 1H), 1.28 (t, J=7.16 Hz, 2H), 1.07 (t, J=7.01 Hz, 1H) | --                   | --                                       |

| Ej. # | Frec., Solvente              | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Estado de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|
| 636   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.39-7.56 (m, 2H), 4.92 (br d, J=3.43 Hz, 3H), 4.81 (dd, J=3.43, 7.47 Hz, 1H), 4.34-4.49 (m, 1H), 3.81 (ddd, J=3.89, 7.71, 9.58 Hz, 1H), 3.56-3.71 (m, 1H), 2.98-3.09 (m, 3H), 2.80 (dd, J=8.10, 12.77 Hz, 1H), 2.05-2.30 (m, 8H)                                                                                                                                                                                                                             | --                   | --                                       |
| 637   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.43-7.50 (m, 1H), 7.37 (dd, J=7.16, 10.59 Hz, 1H), 4.99-5.11 (m, 1H), 4.88-4.99 (m, 1H), 4.53-4.62 (m, 1H), 4.30-4.48 (m, 1H), 4.15 (tt, J=3.89, 11.99 Hz, 1H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 3H), 2.78 (td, J=7.43, 12.53 Hz, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H), 1.86 (br d, J=11.21 Hz, 3H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.66 (br d, J=8.41 Hz, 2H), 1.52-1.60 (m, 1H), 1.48 (br dd, J=3.11, 9.34 Hz, 1H), 1.29-1.37 (m, 1H), 1.13-1.26 (m, 2H)               | --                   | --                                       |
| 638   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | Mezcla de rotámeros: 8.68 (dd, J=0.78, 4.67 Hz, 1H), 8.58 (dd, J=0.78, 4.93 Hz, 1H), 7.79-7.95 (m, 1H), 7.54 (d, J=7.79 Hz, 1H), 7.26-7.46 (m, 3H), 5.83 (q, J=7.18 Hz, 1H), 5.41 (d, J=6.75 Hz, 1H), 5.22-5.37 (m, 1H), 5.04-5.14 (m, 1H), 4.35-4.61 (m, 1H), 3.50-3.61 (m, 1H), 3.35-3.47 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.89-2.98 (m, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.12-2.28 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 1H), 1.80 (d, J=6.75 Hz, 1H), 1.63 (d, J=7.27 Hz, 1H) | B                    | Chiralpak AD, 20% de MeOH, pico 1        |
| 639   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.42-7.52 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 1H), 5.04-5.26 (m, 1H), 4.83-5.02 (m, 1H), 4.55-4.65 (m, 1H), 4.31-4.48 (m, 1H), 4.10-4.26 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.77 (br d, J=11.21 Hz, 1H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.13-3.21 (m, 1H), 2.92-3.07 (m, 2H), 2.76-2.87 (m, 1H), 2.59-2.71 (m, 1H), 2.02-2.26 (m, 2H), 1.86-1.93 (m, 1H), 1.66-1.82 (m, 3H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.21-1.35 (m, 1H)                                                          | --                   | --                                       |
| 640   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.46 (dd, J=7.47, 10.90 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=7.47, 10.90 Hz, 1H), 4.91-5.08 (m, 3H), 4.30-4.49 (m, 1H), 3.69-3.94 (m, 4H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.93-3.05 (m, 3H), 2.79 (dd, J=8.25, 12.61 Hz, 1H), 2.04-2.17 (m, 2H), 1.67-1.86 (m, 4H), 1.41-1.50 (m, 1H), 1.24-1.33 (m, 1H)                                                                                                                                                                                  | --                   | --                                       |
| 641   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 8.66-8.70 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.42-7.51 (m, 2H), 5.44-5.53 (m, 1H), 4.81-4.90 (m, 2H), 4.77 (q, J=9.03 Hz, 1H), 4.55 (dt, J=5.29, 8.88 Hz, 1H), 4.33-4.49 (m, 2H), 4.24 (dd, J=5.29, 10.28 Hz, 1H), 3.15-3.28 (m, 1H), 3.01-3.08 (m, 2H), 2.82 (dd, J=8.41, 12.46 Hz, 1H), 2.10-2.17 (m, 1H), 1.90-2.07 (m, 1H), 1.79-1.87 (m, 1H)                                                                                                                         | --                   | --                                       |

| Ej. # | Frec., Solvente              | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Estado de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|
| 642   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.45-7.50 (m, 1H), 7.41 (br t, J=8.25 Hz, 1H), 6.50-6.64 (m, 1H), 5.07-5.19 (m, 1H), 4.94-5.03 (m, 1H), 4.21-4.50 (m, 2H), 3.91-4.05 (m, 1H), 3.73-3.85 (m, 1H), 3.53-3.69 (m, 2H), 2.91-3.10 (m, 5H), 2.71-2.86 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.11-2.18 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 1H)                                                                                   | --                   | --                                       |
| 643   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.48 (dd, J=7.47, 11.21 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J=5.61, 7.08, 10.67 Hz, 1H), 4.92-5.18 (m, 2H), 4.30-4.47 (m, 1H), 3.74-3.92 (m, 2H), 3.57-3.73 (m, 3H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.32-3.44 (m, 6H), 3.22-3.27 (m, 1H), 2.93-3.05 (m, 3H), 2.74-2.80 (m, 2H), 2.01-2.16 (m, 2H), 1.73-1.91 (m, 3H), 1.47-1.67 (m, 1H)                                                         | --                   | --                                       |
| 644   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.81-8.03 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.40 (dd, J=7.47, 10.59 Hz, 1H), 4.92-5.22 (m, 2H), 4.10-4.47 (m, 2H), 3.77-4.02 (m, 3H), 3.47-3.60 (m, 1H), 3.44-3.71 (m, 1H), 3.13-3.25 (m, 2H), 2.99-3.09 (m, 2H), 2.73-2.86 (m, 2H), 2.59-2.69 (m, 3H), 2.05-2.19 (m, 1H), 1.70-1.85 (m, 1H)                                                                              | --                   | --                                       |
| 645   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.42-7.52 (m, 1H), 7.31-7.42 (m, 1H), 4.72-5.01 (m, 2H), 4.32-4.53 (m, 1H), 3.89-4.17 (m, 1H), 3.71-3.85 (m, 1H), 3.53-3.67 (m, 1H), 3.43 (br dd, J=5.92, 14.01 Hz, 1H), 3.36-3.40 (m, 2H), 3.17 (d, J=4.98 Hz, 1H), 3.11-3.22 (m, 1H), 2.97-3.08 (m, 5H), 2.75-2.83 (m, 1H), 2.59-2.71 (m, 1H), 2.09-2.31 (m, 2H), 1.74-1.88 (m, 2H)                               | --                   | --                                       |
| 646   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.96-8.09 (m, 1H), 7.41-7.53 (m, 2H), 5.08-5.27 (m, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.75-4.86 (m, 1H), 4.53-4.49 (m, 2H), 4.13-4.22 (m, 2H), 3.96-4.07 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 2.94-3.05 (m, 2H), 2.75-2.83 (m, 1H), 2.01-2.15 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 2H)                                                                                                                    | --                   | --                                       |
| 647   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | Mezcla de Diastereómeros: 7.44-7.50 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 5.13 (dt, J=6.23, 18.22 Hz, 1H), 4.94 (br dd, J=13.86, 17.28 Hz, 1H), 4.31-4.50 (m, 1H), 4.06-4.21 (m, 1H), 3.80-3.94 (m, 2H), 3.48-3.69 (m, 2H), 3.39-3.46 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.07-3.11 (m, 1H), 2.94-3.03 (m, 2H), 2.74-2.86 (m, 2H), 2.58-2.64 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 1H), 1.71-1.87 (m, 1H) | --                   | --                                       |
| 648   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.46 (dd, J=7.47, 10.90 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=7.32, 10.74 Hz, 1H), 4.76-5.01 (m, 3H), 4.29-4.47 (m, 1H), 3.67-3.77 (m, 1H), 3.42-3.55 (m, 2H), 2.95-3.18 (m, 3H), 2.74-2.84 (m, 1H), 2.04-2.15 (m, 1H), 1.73-1.98 (m, 4H), 1.28-1.37 (m, 3H)                                                                                                                         | --                   | --                                       |

| Ej. # | Frec., Solvente              | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 649   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.44-7.51 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 1H), 4.99-5.14 (m, 2H), 4.29-4.48 (m, 1H), 3.54-3.75 (m, 5H), 3.18-3.26 (m, 3H), 3.11-3.17 (m, 2H), 2.97-3.06 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.74-2.83 (m, 1H), 2.08-2.19 (m, 1H), 1.75-1.95 (m, 3H)                                                                                                                                    | --                    | --                                       |
| 650   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | Mezcla de Diastereómeros: 7.31-7.51 (m, 2H), 4.93-5.22 (m, 2H), 4.49-4.64 (m, 1H), 4.31-4.46 (m, 1H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.44-3.69 (m, 5H), 2.94-3.06 (m, 3H), 2.72-2.85 (m, 1H), 2.05-2.30 (m, 4H), 1.97 (d, J=12.46 Hz, 3H), 1.86-1.92 (m, 2H), 1.25 (q, J=7.16 Hz, 2H), 1.03 (q, J=6.75 Hz, 2H)                                                               | --                    | --                                       |
| 651   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.43-7.51 (m, 1H), 7.35-7.43 (m, 1H), 5.04-5.19 (m, 1H), 4.90-5.03 (m, 1H), 4.57 (u, J=3.35, 12.22 Hz, 1H), 4.33-4.48 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 3H), 3.17-3.28 (m, 3H), 3.06 (br d, J=11.52 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.73-2.83 (m, 2H), 2.06-2.31 (m, 4H), 1.88 (br d, J=10.90 Hz, 2H), 1.71-1.83 (m, 1H)                                                             | --                    | --                                       |
| 652   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | Mezcla de Diastereómeros: 7.34-7.49 (m, 2H), 4.93-5.05 (m, 2H), 4.33-4.50 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 3H), 3.20-3.26 (m, 3H), 3.14-3.18 (m, 3H), 2.95-3.10 (m, 3H), 2.78 (ddd, J=7.32, 8.95, 12.69 Hz, 3H), 2.05-2.24 (m, 2H), 1.65-1.91 (m, 2H)                                                                                                                      | --                    | --                                       |
| 653   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.43-7.50 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 1H), 5.04-5.16 (m, 1H), 4.93-5.03 (m, 1H), 4.31-4.50 (m, 2H), 4.02-4.12 (m, 1H), 3.18-3.29 (m, 2H), 3.09 (br t, J=12.77 Hz, 1H), 2.91-3.04 (m, 2H), 2.80 (td, J=7.63, 12.77 Hz, 1H), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.06-2.19 (m, 1H), 1.88 (br s, 1H), 1.75-1.84 (m, 3H), 1.62-1.72 (m, 1H), 1.31 (br d, J=4.67 Hz, 6H), 1.07-1.15 (m, 1H) | --                    | --                                       |
| 654   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.80-7.93 (m, 1H), 7.42-7.50 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 1H), 4.89-5.17 (m, 2H), 4.31-4.48 (m, 1H), 3.74-3.93 (m, 2H), 3.40 (br dd, J=9.34, 13.70 Hz, 1H), 3.11-3.19 (m, 1H), 2.94-3.04 (m, 3H), 2.72-2.87 (m, 2H), 2.53-2.65 (m, 3H), 2.05-2.24 (m, 2H), 1.77-1.90 (m, 4H), 1.59-1.74 (m, 2H)                                                                        | --                    | --                                       |
| 655   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | Mezcla de Rotámeros: 8.43-8.56 (m, 2H), 7.69 (td, J=1.87, 7.79 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=7.32, 11.05 Hz, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.32-4.50 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 2H), 3.53 (br t, J=4.98 Hz, 2H), 3.36-3.42 (m, 2H), 2.93-3.06 (m, 2H), 2.71-2.82 (m, 1H), 2.01-2.13 (m, 1H), 1.72-1.89 (m, 1H)                       | --                    | --                                       |

| Ej. # | Frec., Solvente              | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 656   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | Mezcla de Rotámeros: 7.47 (dd, J=7.63, 11.06 Hz, 1H), 7.33-7.42 (m, 1H), 5.04-5.21 (m, 2H), 4.31-4.48 (m, 1H), 3.86-4.07 (m, 3H), 3.51 (t, J=6.85 Hz, 1H), 3.41-3.46 (m, 1H), 3.41 (br s, 1H), 3.20-3.28 (m, 1H), 2.94-3.07 (m, 2H), 2.77-2.84 (m, 1H), 2.72 (t, J=6.85 Hz, 1H), 2.04-2.17 (m, 1H), 1.69-1.87 (m, 5H)        | --                    | --                                       |
| 657   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | Mezcla de Rotámeros: 7.36-7.50 (m, 2H), 4.92-5.14 (m, 2H), 4.39-4.50 (m, 1H), 4.03-4.24 (m, 1H), 3.76-3.96 (m, 1H), 3.12-3.24 (m, 1H), 2.98-3.08 (m, 4H), 2.77-2.89 (m, 5H), 2.61-2.73 (m, 1H), 2.09-2.21 (m, 1H), 1.76-1.94 (m, 4H), 1.48-1.67 (m, 2H)                                                                      | --                    | --                                       |
| 658   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.44-7.50 (m, 1H), 7.34-7.42 (m, 1H), 4.95-5.13 (m, 2H), 4.29-4.47 (m, 2H), 4.00-4.11 (m, 1H), 3.48 (d, J=1.56 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.22-3.28 (m, 2H), 2.93-3.07 (m, 2H), 2.54-2.87 (m, 2H), 2.08-2.19 (m, 1H), 1.98-2.05 (m, 1H), 1.94 (br d, J=13.39 Hz, 1H), 1.76-1.88 (m, 3H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.44-1.53 (m, 1H)    | --                    | --                                       |
| 659   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.37-7.51 (m, 2H), 4.93-5.21 (m, 2H), 4.32-4.51 (m, 3H), 3.95-4.07 (m, 2H), 3.59-3.69 (m, 1H), 3.09-3.22 (m, 2H), 2.93-3.07 (m, 3H), 2.61-2.83 (m, 2H), 2.04-2.21 (m, 1H), 1.74-1.96 (m, 3H)                                                                                                                                 | --                    | --                                       |
| 660   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.51 (d, J=3.58 Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 3H), 6.91-6.97 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.31-4.46 (m, 1H), 3.31-3.43 (m, 2H), 2.95-3.10 (m, 2H), 2.78-2.87 (m, 1H), 2.07-2.16 (m, 1H), 1.73-1.84 (m, 1H)                                                                                                                                | I                     | SFC: Chiralpak AY-H, 10% de IPA Pico 1   |
| 661   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 9.04-9.14 (m, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 6.89-6.97 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.30-4.51 (m, 1H), 3.93-4.06 (m, 2H), 3.37-3.47 (m, 2H), 2.97-3.08 (m, 2H), 2.77-2.87 (m, 1H), 2.04-2.16 (m, 1H), 1.72-1.88 (m, 1H)                                                                                                | I                     | SFC: Chiralpak AY-H, 10% de IPA Pico 1   |
| 662   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.18-7.27 (m, 2H), 6.93 (ddd, J=9.85, 8.76, 2.49 Hz, 1H), 5.17-5.28 (m, 2H), 4.32-4.50 (m, 1H), 4.13-4.25 (m, 2H), 2.95-3.10 (m, 3H), 2.62-2.91 (m, 2H), 2.52-2.57 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 1.71-1.83 (m, 1H), 0.98-1.13 (m, 4H)                                                                                          | I                     | SFC: Chiralpak AY-H, 10% de IPA Pico 1   |
| 663   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> | 7.15-7.25 (m, 1H), 7.06 (dd, J=8.68, 4.87 Hz, 1H), 6.91 (t, J=9.22 Hz, 1H), 4.95-5.03 (m, 2H), 4.38-4.49 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.54-3.60 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 2H), 3.34-3.39 (m, 3H), 3.21-3.27 (m, 3H), 2.96-3.09 (m, 2H), 2.81 (dt, J=12.53, 9.26 Hz, 2H), 2.06-2.15 (m, 1H), 1.74-1.83 (m, 1H) | I                     | SFC: Chiralpak AY-H, 10% de IPA Pico 1   |

| Ej. # | Frec., Solvente                  | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC            |
|-------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------|
| 664   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 7.13-7.24 (m, 2H), 6.87-7.00 (m, 1H), 4.96-5.14 (m, 2H), 4.34-4.55 (m, 1H), 4.04-4.17 (m, 1H), 3.64-3.97 (m, 3H), 3.47-3.57 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.30-3.34 (m, 2H), 3.06-3.21 (m, 4H), 2.93 (m, 1H), 2.16-2.44 (m, 2H), 1.87-2.10 (m, 2H)                                                                                  | F                     | Chiralpak IF, 30% de MeOH con 0.2% de DEA, pico 2   |
| 665   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 7.13-7.23 (m, 2H), 6.89-6.99 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.35-4.54 (m, 1H), 4.05-4.16 (m, 1H), 3.65-3.98 (m, 3H), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.35-3.49 (m, 1H), 3.32 (td, J=1.57, 3.21 Hz, 3H), 3.06-3.14 (m, 2H), 2.89-3.02 (m, 2H), 2.15-2.45 (m, 2H), 1.85-2.09 (m, 2H)                                                                     | F                     | Chiralpak IF, 30% de MeOH con 0.2% de DEA, pico 2   |
| 666   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 8.90-9.00 (m, 1H), 8.49-8.58 (m, 1H), 7.73-7.81 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 6.86-6.97 (m, 1H), 4.95-5.09 (m, 1H), 4.70-4.84 (m, 2H), 4.27-4.47 (m, 1H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 2.94-3.07 (m, 2H), 2.76-2.84 (m, 1H), 2.03-2.16 (m, 1H), 1.74-1.81 (m, 1H), 1.38-1.49 (m, 3H) | B                     | Chiralpak IC, 30% de MeOH, pico 2                   |
| 667   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 7.07-7.25 (m, 2H), 6.90-7.01 (m, 1H), 5.16-5.32 (m, 1H), 5.01-5.16 (m, 1H), 4.32-4.55 (m, 2H), 4.06-4.32 (m, 2H), 3.67-4.04 (m, 4H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.04-3.19 (m, 2H), 2.88-3.02 (m, 1H), 2.00-2.61 (m, 3H), 1.81-1.98 (m, 1H)                                                                             | F                     | Chiralpak AD-H, 15% de MeOH con 0.2% de DEA, pico 2 |
| 668   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 8.63-8.71 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 6.87-6.98 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.31-4.48 (m, 1H), 4.16-4.28 (m, 1H), 3.35-3.47 (m, 1H), 2.95-3.10 (m, 2H), 2.76-2.88 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 2H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.86-1.99 (m, 3H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.57-1.71 (m, 2H)                                            | I                     | SFC: Chiralpak AY-H, 10% de IPA Pico 1              |
| 669   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 8.61-8.72 (m, 1H), 7.15-7.29 (m, 2H), 6.85-6.97 (m, 1H), 4.69 (d, J=9.19 Hz, 2H), 4.31-4.50 (m, 1H), 4.04-4.15 (m, 1H), 3.36-3.49 (m, 2H), 2.96-3.13 (m, 2H), 2.73-2.88 (m, 2H), 2.63-2.73 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.21 (d, J=6.77 Hz, 3H)                                                                 | I                     | SFC: Chiralpak AY-H, 10% de IPA Pico 1              |
| 670   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 8.63-8.74 (m, 1H), 7.16-7.29 (m, 2H), 6.85-6.96 (m, 1H), 4.61-4.77 (m, 2H), 4.30-4.50 (m, 1H), 4.04-4.15 (m, 1H), 3.35-3.47 (m, 2H), 2.98-3.11 (m, 2H), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.75-2.80 (m, 1H), 2.66-2.71 (m, 1H), 2.08-2.20 (m, 1H), 1.75-1.88 (m, 1H), 1.21 (d, J=6.77 Hz, 3H)                                                    | I                     | SFC: Chiralpak AY-H, 10% de IPA Pico 1              |



| Ej. # | Frec., Solvente                  | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC            |
|-------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------|
| 671   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 7.23-7.34 (m, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> =9.31 Hz, 1H), 4.95-5.09 (m, 2H), 4.77-4.86 (m, 1H), 3.66-3.76 (m, 1H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.46-3.56 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.31-3.35 (m, 2H), 3.07-3.12 (m, 2H), 2.91-3.05 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 1H), 1.76-1.88 (m, 1H), 1.04 (t, <i>J</i> =7.01 Hz, 3H)                                                                             | I                     | SFC:<br>Chiralpak AY-H, 10% de IPA Pico 1           |
| 672   | 500 MHz, META NOL-d <sub>4</sub> | 7.08-7.23 (m, 2H), 6.89-7.00 (m, 1H), 5.15-5.32 (m, 1H), 5.02-5.14 (m, 1H), 4.30-4.55 (m, 2H), 4.07-4.28 (m, 2H), 3.69-4.05 (m, 4H), 3.47-3.57 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.03-3.19 (m, 2H), 2.88-2.99 (m, 1H), 1.99-2.61 (m, 3H), 1.82-1.99 (m, 1H)                                                                                                                                          | F                     | Chiralpak AD-H, 15% de MeOH con 0.2% de DEA, pico 1 |
| 673   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 8.55-8.63 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 6.88-6.99 (m, 1H), 4.63-4.71 (m, 2H), 4.31-4.49 (m, 1H), 3.35-3.47 (m, 4H), 2.96-3.11 (m, 2H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.41-2.48 (m, 2H), 2.07-2.15 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 1H)                                                                                                                                                             | I                     | SFC:<br>Chiralpak AY-H, 10% de IPA Pico 1           |
| 674   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 8.86-9.01 (m, 1H), 8.49-8.62 (m, 1H), 7.71-7.82 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.14-7.24 (m, 2H), 6.86-6.96 (m, 1H), 4.97-5.07 (m, 1H), 4.68-4.86 (m, 2H), 4.30-4.48 (m, 1H), 3.35-3.47 (m, 2H), 2.95-3.08 (m, 2H), 2.76-2.86 (m, 1H), 2.03-2.15 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.43 (d, <i>J</i> =7.01 Hz, 3H)                                                                   | I                     | SFC:<br>Chiralpak AY-H, 10% de IPA Pico 1           |
| 675   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 8.62-8.77 (m, 1H), 7.14-7.26 (m, 2H), 6.83-6.98 (m, 1H), 4.67 (d, <i>J</i> =5.29 Hz, 2H), 4.33-4.48 (m, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 2H), 2.97-3.09 (m, 2H), 2.76-2.85 (m, 1H), 2.07-2.17 (m, 2H), 1.74-1.85 (m, 2H)                                                                                      | B                     | Chiralpak AZ-H, 35% de MeOH, pico 1                 |
| 676   | 600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub>     | 8.65-8.73 (m, 1H), 7.16-7.27 (m, 2H), 6.89-6.97 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.33-4.47 (m, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.73-3.79 (m, 1H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 2H), 2.96-3.10 (m, 2H), 2.77-2.87 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 2H)                                                                                                         | B                     | Chiralpak AZ-H, 35% de MeOH, pico 2                 |
| 677   | 600MHz DMSO-d <sub>6</sub>       | 8.18 (s, 2H), 7.17-7.25 (m, 2H), 6.93 (t, <i>J</i> =9.30 Hz, 1H), 4.59-4.76 (m, 2H), 4.44-4.53 (m, 1H), 4.34-4.43 (m, 1H), 4.07-4.22 (m, 1H), 3.84 (br t, <i>J</i> =7.75 Hz, 1H), 3.28-3.47 (m, 2H), 3.01-3.21 (m, 4H), 2.79-2.95 (m, 1H), 2.52-2.57 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.09-2.17 (m, 1H), 1.77-1.90 (m, 2H), 1.53 (d, <i>J</i> =6.23 Hz, 1H), 1.35 (dd, <i>J</i> =1.40, 6.31 Hz, 1H) | I                     | SFC:<br>Chiralpak AY-H, 10% de IPA Pico 1           |

| Ej. # | Frec., Solvente                 | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC        |
|-------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|
| 678   | 600MHz<br>DMSO – d <sub>6</sub> | 7.16-7.25 (m, 2H), 6.91 (t, <i>J</i> =9.20 Hz, 1H), 5.08-5.23 (m, 1H), 4.81-4.95 (m, 1H), 4.45 (dt, <i>J</i> =4.17, 7.88 Hz, 1H), 4.30-4.39 (m, 1H), 4.13 (br s, 1H), 4.00 (br d, <i>J</i> =13.47 Hz, 1H), 3.82-3.93 (m, 1H), 3.60-3.73 (m, 2H), 3.41-3.53 (m, 2H), 2.96-3.07 (m, 2H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.12 (br s, 2H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.37 (br d, <i>J</i> =5.61 Hz, 1H), 1.14-1.20 (m, 2H)                                 | 1                     | SFC:<br>Chiralpak<br>AY-H, 10% de<br>IPA Pico 1 |
| 679   | 600MHz<br>DMSO – d <sub>6</sub> | 7.15-7.25 (m, 2H), 6.91 (t, <i>J</i> =9.32 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.29-4.39 (m, 1H), 4.05 (dt, <i>J</i> =2.61, 6.60 Hz, 1H), 3.61-3.75 (m, 1H), 3.42-3.59 (m, 3H), 2.95-3.12 (m, 2H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.52-2.55 (m, 1H), 2.06-2.18 (m, 1H), 1.89-2.06 (m, 2H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.45-1.63 (m, 1H), 1.22-1.29 (m, 1H), 1.11 (d, <i>J</i> =6.31 Hz, 2H)                                                                          | 1                     | SFC:<br>Chiralpak<br>AY-H, 10% de<br>IPA Pico 1 |
| 680   | 600MHz<br>DMSO – d <sub>6</sub> | 7.15-7.27 (m, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> =4.79, 8.60 Hz, 1H), 6.92 (t, <i>J</i> =8.75 Hz, 1H), 5.11-5.20 (m, 1H), 4.86-4.94 (m, 1H), 4.41-4.53 (m, 1H), 4.28-4.41 (m, 1H), 4.09-4.25 (m, 1H), 4.01 (br d, <i>J</i> =11.83 Hz, 1H), 3.77-3.90 (m, 3H), 3.64 (br dd, <i>J</i> =3.31, 11.87 Hz, 1H), 3.44-3.60 (m, 2H), 3.34-3.43 (m, 3H), 3.32 (br s, 2H), 2.97-3.09 (m, 3H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.06-2.25 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 1H)    | 1                     | SFC:<br>Chiralpak<br>AY-H, 10% de<br>IPA Pico 1 |
| 681   | 600MHz<br>DMSO – d <sub>6</sub> | 7.22 (d, <i>J</i> =9.53 Hz, 1H), 7.18 (t, <i>J</i> =7.08 Hz, 1H), 6.91 (t, <i>J</i> =9.33 Hz, 1H), 5.11 (br d, <i>J</i> =17.36 Hz, 1H), 4.87 (br d, <i>J</i> =17.05 Hz, 1H), 4.28-4.40 (m, 1H), 3.78-3.92 (m, 1H), 3.61-3.76 (m, 2H), 3.38-3.53 (m, 2H), 3.26-3.34 (m, 3H), 2.95-3.08 (m, 2H), 2.80 (dd, <i>J</i> =8.29, 12.50 Hz, 1H), 2.02-2.20 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.36 (br d, <i>J</i> =5.76 Hz, 1H), 1.13-1.21 (m, 2H) | 1                     | SFC:<br>Chiralpak<br>AY-H, 10% de<br>IPA Pico 1 |
| 682   | 600MHz<br>DMSO – d <sub>6</sub> | 7.14-7.25 (m, 2H), 6.91 (t, <i>J</i> =9.19 Hz, 1H), 4.87 (q, <i>J</i> =17.44 Hz, 2H), 4.28-4.40 (m, 1H), 3.97-4.13 (m, 1H), 3.61-3.71 (m, 1H), 3.47-3.60 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 3H), 2.95-3.11 (m, 2H), 2.75-2.89 (m, 1H), 2.52-1.91 (m, 4H), 1.49-1.60 (m, 1H), 1.23-1.29 (m, 1H), 1.11 (d, <i>J</i> =6.31 Hz, 2H)                                                                                                                 | 1                     | SFC:<br>Chiralpak<br>AY-H, 10% de<br>IPA Pico 1 |
| 683   | 600MHz<br>DMSO – d <sub>6</sub> | 8.43 (br s, 2H), 7.20-7.30 (m, 2H), 6.94-7.05 (m, 1H), 4.78-5.18 (m, 2H), 3.95-4.11 (m, 2H), 3.82-3.93 (m, 1H), 3.68-3.81 (m, 1H), 3.56-3.68 (m, 2H), 3.32-3.48 (m, 2H), 2.99-3.17 (m, 1H), 1.98-2.21 (m, 1H), 1.40-1.51-2.0 (m, 1H), 1.13-1.30 (m, 7H)                                                                                                                                                                             | 1                     | SFC:<br>Chiralpak<br>AY-H, 10% de<br>IPA Pico 1 |

| Ej. # | Frec., Solvente              | Datos RMN <sup>1</sup> H (δ ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Estadio de Separación | Condiciones de Separación de Isómero SFC |
|-------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 684   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.10-7.26 (m, 2H), 6.90-6.96 (m, 1H), 5.11-5.21 (m, 1H), 4.90-5.00 (m, 1H), 4.41-4.49 (m, 1H), 4.37 (br d, J=6.07 Hz, 1H), 4.17 (br s, 1H), 3.70-3.87 (m, 2H), 3.61 (dt, J=2.61, 11.50 Hz, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.13-3.20 (m, 1H), 2.99-3.05 (m, 2H), 2.87-2.98 (m, 1H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.52-2.55 (m, 1H), 2.29-2.47 (m, 1H), 1.71-1.89 (m, 1H), 0.97 (t, J=7.40 Hz, 1H), 0.81 (dt, J=1.40, 7.40 Hz, 3H)                           | I                     | SFC: Chiralpak AY-H, 10% de IPA Pico 1   |
| 685   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.22 (br d, J=9.42 Hz, 1H), 7.16 (br d, J=4.44 Hz, 1H), 6.92 (br t, J=9.19 Hz, 1H), 5.04-5.19 (m, 1H), 4.93 (br d, J=17.44 Hz, 1H), 4.36-4.38 (br m, 1H), 3.86-3.95 (m, 1H), 3.77-3.86 (m, 2H), 3.53-3.68 (m, 2H), 3.37-3.51 (m, 3H), 3.14-3.27 (m, 1H), 2.96-3.08 (m, 2H), 2.77-2.89 (m, 1H), 2.12 (br s, 1H), 1.99 (br s, 1H), 1.75-1.91 (m, 1H), 1.48 (br s, 1H), 0.62 (br s, 1H), 0.51 (br s, 1H), 0.42 (br s, 1H), 0.24-0.36 (m, 1H) | I                     | SFC: Chiralpak AY-H, 10% de IPA Pico 1   |
| 686   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 7.14-7.24 (m, 1H), 7.11 (dd, J=4.79, 8.60 Hz, 1H), 6.85-6.94 (m, 1H), 5.15 (br d, J=17.52 Hz, 1H), 5.06 (d, J=17.44 Hz, 1H), 4.42-4.58 (m, 1H), 3.96-4.04 (m, 1H), 3.77-3.94 (m, 2H), 3.59-3.74 (m, 2H), 3.44 (br d, J=9.89 Hz, 1H), 3.24-3.41 (m, 2H), 2.97-3.23 (m, 1H), 2.65-2.94 (m, 2H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.07-2.16 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 1H), 1.07-1.19 (m, 2H)                                                                  | I                     | SFC: Chiralpak AY-H, 10% de IPA Pico 1   |
| 687   | 600MHz DMSO - d <sub>6</sub> | 8.29-8.40 (br s, 2H), 7.21-7.30 (m, 1H), 6.99 (t, J=9.33 Hz, 1H), 4.92-5.06 (m, 1H), 3.70-3.88 (m, 2H), 3.52-3.70 (m, 6H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.05-3.18 (m, 2H), 3.01 (br t, J=11.99 Hz, 1H), 2.52-2.55 (m, 1H), 1.12-1.41 (m, 6H)                                                                                                                                                                                                        | I                     | SFC: Chiralpak AY-H, 10% de IPA Pico 1   |

## Ejemplo biológico 1 Ensayo de flujo de calcio TRPC6

- La potencia de los inhibidores de TRPC6 (familia de canales de potencial receptor transitorio C<sub>6</sub>) se midió por su inhibición de la entrada de Calcio desencadenada por estimulación de OAG (1-Oleoil-2-acetil-sn-glicerol, Millipore Sigma, O6754) en células HEK293 transfectadas de forma estable con TRPC6 humano utilizando un sistema tetra FLIPR. Las células se cultivaron en un ambiente humidificado a 37 °C y con un 5 % de CO<sub>2</sub> utilizando el medio de crecimiento con los siguientes reactivos selectivos (Medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) alto en glucosa, 10 % de suero bovino fetal, 1XPSGLu (penicilina-estreptomicina glutamina), IX NEAA (aminoácido no esencial), 1X piruvato de Na y 200 ug/ml de higromicina). Para el paso general, las células se cultivaron hasta una confluencia del 70-90 %; se retiró el medio y las células se lavaron suavemente 2 veces con PBS (solución salina tamponada con fosfato) sin calcio ni magnesio. Se aplicó tripsina (3 mL) durante 5 minutos a 37 °C. Las células se desprendieron al golpear el matraz contra la base de una mano y se agregaron 7 mL de medio de crecimiento para desactivar la tripsina y volver a suspender las células. El esquema de división habitual era de 1:5 cada 2-3 días.
- Las células se sembraron el día anterior al ensayo; la densidad celular de la siembra es de 1.0-1.5 × 10<sup>4</sup>/25 µl/pocillo en placas de 384 pocillos recubiertas de poli-D-lisina (PDL) utilizando pipetas multicanal o multigotas. Estas células se incubaron primero con un tinte fluorescente a temperatura ambiente durante 90-120 minutos después de que se cultivaron en placas negras de 384 pocillos recubiertas con PDL durante la noche (ejemplo de tampón de carga de tinte de 10 ml: Tampón de ensayo de 9 mL, potenciador de señal PBX 10X de 1 mL, indicador de calcio de 10 µL). Las células se incubaron con una dosis de compuestos durante 25 minutos antes de ser estimuladas con el agonista TRPC6 OAG. La solución de OAG se preparó al agregar OAG al tampón de ensayo (solución Ringer Ca base: HEPES 10 mM (ácido 4-(2-hidroxietil)-piperazina-etanosulfónico), MgCl<sub>2</sub> 4 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, pH-7.2 @ 25 °C) + 0.1 % BSA + CaCl<sub>2</sub> 2 mM) a la concentración de 0.2 mM/2 % de DMSO, lo que logra una concentración final en la célula de 50 uM/0.5 % de

DMSO. Se agregó 12.5 uL de mezcla de OAG y se midió la activación del canal TRPC6 mediante el cambio de los niveles de calcio intracelular en el sistema FLIPR terra.

Los datos se adquirieron al medir la señal máxima fluorescente restada del fondo durante el período de imagen de 180 segundos. Cada punto de datos se normaliza aún más al 100 % de la señal desencadenada por OAG frente al tampón. La Tabla 16 proporciona la IC<sub>50</sub> para cada compuesto, cuyos datos se obtienen al graficar la señal máxima sobre la dosis del compuesto.

5

Tabla 16

| Ej. # | Potencia hTRPC6 (μM) | Ej. # | Potencia hTRPC6 (μM) |
|-------|----------------------|-------|----------------------|
| 1     | 0.000696             | 345   | 0.0015               |
| 2     | 0.0032               | 346   | 0.00139              |
| 3     | 0.00199              | 347   | 0.00107              |
| 4     | 0.00167              | 348   | 0.493                |
| 5     | 0.00292              | 349   | 0.215                |
| 6     | 0.0004002            | 350   | 0.351                |
| 7     | 0.0011733            | 351   | 0.0103               |
| 8     | 0.00028336           | 352   | 0.328                |
| 9     | 0.0016133            | 353   | 0.0308               |
| 10    | 0.00606              | 354   | 0.133                |
| 11    | 0.00179              | 355   | 0.037                |
| 12    | 0.000285             | 356   | 0.239                |
| 13    | 0.00687              | 357   | 0.0245               |
| 14    | 0.000377             | 358   | 0.00647              |
| 15    | 0.00439              | 359   | 0.238                |
| 16    | 0.224                | 360   | 0.0429               |
| 17    | 0.118                | 361   | 0.0668               |
| 18    | 0.00785              | 362   | 0.256                |
| 19    | 0.000956             | 363   | 0.0313               |
| 20    | 0.00192              | 364   | 1.02                 |
| 21    | 0.0006585            | 365   | 2.96                 |
| 22    | 0.00162              | 366   | 0.232                |
| 23    | > 3.75               | 367   | 0.354                |

| Ej. # | Potencia hTRPC6 (μM) |  | Ej. # | Potencia hTRPC6 (μM) |
|-------|----------------------|--|-------|----------------------|
| 24    | 0.145                |  | 368   | 0.0992               |
| 25    | 0.23                 |  | 369   | 0.00863              |
| 26    | 0.161                |  | 370   | > 50.0               |
| 27    | 0.0735               |  | 371   | 6.83                 |
| 28    | > 3.75               |  | 372   | 14.1                 |
| 29    | 0.0448               |  | 373   | 5.85                 |
| 30    | 1.94                 |  | 374   | 3.41                 |
| 31    | 0.000476             |  | 375   | 2.77                 |
| 32    | 0.0472               |  | 376   | 3.05                 |
| 33    | 0.0004325            |  | 377   | 1.65                 |
| 34    | 0.0689               |  | 378   | 3.08                 |
| 35    | 0.000491             |  | 379   | 4.44                 |
| 36    | 0.00613              |  | 380   | 17                   |
| 37    | 0.00692              |  | 381   | 5.68                 |
| 38    | 0.00071978           |  | 382   | > 50.0               |
| 39    | 0.000867             |  | 383   | 0.319                |
| 40    | 0.00461              |  | 384   | 16                   |
| 41    | 0.0184               |  | 385   | > 50.0               |
| 42    | 1.94                 |  | 386   | 4.26                 |
| 43    | 0.000581             |  | 387   | 5.36                 |
| 44    | 0.000932             |  | 388   | 9.75                 |
| 45    | 0.00236              |  | 389   | 4.58                 |
| 46    | 0.001785             |  | 390   | 3.57                 |
| 47    | 0.000686             |  | 391   | 1.82                 |
| 48    | 0.002205             |  | 392   | 2.24                 |
| 49    | 0.001093             |  | 393   | 5.05                 |
| 50    | 0.000759             |  | 394   | 0.732                |
| 51    | 0.00647              |  | 395   | 1.12                 |
| 52    | 0.0242               |  | 396   | 18.2                 |
| 53    | 0.00152              |  | 397   | 1.58                 |
| 54    | 0.00552              |  | 398   | 0.0874               |
| 55    | 0.00397              |  | 399   | 0.0205               |
| 56    | 0.0135               |  | 400   | 16.5                 |
| 57    | 0.000784             |  | 401   | 0.00045573           |
| 58    | 0.000469             |  | 402   | 0.00133              |
| 59    | 0.000256             |  | 403   | 0.000395             |
| 60    | 0.000261             |  | 404   | 0.00167              |
| 61    | 0.0027               |  | 405   | 0.000708             |
| 62    | 0.0603               |  | 406   | 0.000447             |
| 63    | 0.000389             |  | 407   | 0.00585              |
| 64    | 0.132                |  | 408   | 0.000924             |
| 65    | 0.000598             |  | 409   | 0.0010356            |
| 66    | 0.237                |  | 410   | 0.0105               |

| Ej. # | Potencia hTRPC6 (μM) |  | Ej. # | Potencia hTRPC6 (μM) |
|-------|----------------------|--|-------|----------------------|
| 67    | 0.272                |  | 411   | 0.00268              |
| 68    | 0.0018215            |  | 412   | 0.322                |
| 69    | 0.01471              |  | 413   | 0.221                |
| 70    | 0.002325             |  | 414   | 0.0015               |
| 71    | 0.005615             |  | 415   | 0.274                |
| 72    | 0.000448             |  | 416   | 0.00236              |
| 73    | 0.0010945            |  | 417   | 0.0127               |
| 74    | 0.38                 |  | 418   | 0.000584             |
| 75    | 0.0814               |  | 419   | 0.128                |
| 76    | 0.971                |  | 420   | 0.0006               |
| 77    | 0.0109               |  | 421   | 0.0005404            |
| 78    | 0.0707               |  | 422   | 0.00235              |
| 79    | 0.00309              |  | 423   | 0.351                |
| 80    | 0.0793               |  | 424   | 0.000707             |
| 81    | 0.557                |  | 425   | 0.113                |
| 82    | 0.000504             |  | 426   | 0.933                |
| 83    | 0.000906             |  | 427   | > 3.75               |
| 84    | 0.00127              |  | 428   | 0.0183               |
| 85    | 0.00755              |  | 429   | > 3.75               |
| 86    | 0.00137              |  | 430   | 0.88                 |
| 87    | 0.000931             |  | 431   | > 3.75               |
| 88    | 0.0006428            |  | 432   | 0.00777              |
| 89    | 0.368                |  | 433   | > 3.75               |
| 90    | 0.068                |  | 434   | > 3.75               |
| 91    | 0.0329               |  | 435   | 1.16                 |
| 92    | 0.0438               |  | 436   | 0.0524               |
| 93    | 0.0068533            |  | 437   | > 3.75               |
| 94    | 0.615                |  | 438   | 0.476                |
| 95    | > 3.75               |  | 439   | 0.0367               |
| 96    | 0.134                |  | 440   | 1.34                 |
| 97    | > 3.75               |  | 441   | 0.002235             |
| 98    | > 3.75               |  | 442   | 0.000319             |
| 99    | > 3.75               |  | 443   | 0.000471             |
| 100   | 0.06                 |  | 444   | 0.00442              |
| 101   | > 3.75               |  | 445   | 0.0208               |
| 102   | > 3.75               |  | 446   | 0.034                |
| 103   | > 3.75               |  | 447   | 0.119                |
| 104   | 0.0618               |  | 448   | 0.123                |
| 105   | 2.48                 |  | 449   | 1.16                 |
| 106   | 0.0004496            |  | 450   | > 3.75               |
| 107   | 0.00788              |  | 451   | 0.000613             |
| 108   | 0.000433             |  | 452   | 0.00117              |
| 109   | 0.0438               |  | 453   | 0.00151              |

| Ej. # | Potencia hTRPC6 (μM) |  | Ej. # | Potencia hTRPC6 (μM) |
|-------|----------------------|--|-------|----------------------|
| 110   | 0.001232             |  | 454   | 0.00152              |
| 111   | 0.0007875            |  | 455   | 0.00656              |
| 112   | 0.00028147           |  | 456   | 0.00844              |
| 113   | 0.0002855            |  | 457   | 0.0133               |
| 114   | 0.000382             |  | 458   | 0.0163               |
| 115   | 0.000446             |  | 459   | 0.0164               |
| 116   | 0.00779              |  | 460   | 0.0242               |
| 117   | > 3.75               |  | 461   | 0.0289               |
| 118   | 0.000855             |  | 462   | 0.0294               |
| 119   | 0.00194              |  | 463   | 0.0339               |
| 120   | 0.00321              |  | 464   | 0.0631               |
| 121   | 0.00559              |  | 465   | 0.0867               |
| 122   | 0.0299               |  | 466   | 0.103                |
| 123   | 0.252                |  | 467   | 0.123                |
| 124   | 0.000741             |  | 468   | 0.178                |
| 125   | 0.000389             |  | 469   | 0.19                 |
| 126   | 0.00048              |  | 470   | 0.219                |
| 127   | 0.000492             |  | 471   | 0.36                 |
| 128   | 0.04935              |  | 472   | 0.383                |
| 129   | > 3.75               |  | 473   | 0.398                |
| 130   | 0.269                |  | 474   | 0.411                |
| 131   | 0.08255              |  | 475   | 0.62                 |
| 132   | 0.042                |  | 476   | 0.763                |
| 133   | 0.00698              |  | 477   | 1.03                 |
| 134   | 0.00471              |  | 478   | 1.05                 |
| 135   | > 3.75 [2]           |  | 479   | 1.2                  |
| 136   | 0.013945             |  | 480   | 1.2                  |
| 137   | 0.0362               |  | 481   | 2.4                  |
| 138   | 0.00052              |  | 482   | 2.74                 |
| 139   | 0.001905             |  | 483   | 2.74                 |
| 140   | 0.132                |  | 484   | > 3.75               |
| 141   | 0.0135               |  | 485   | > 3.75               |
| 142   | 0.0138               |  | 486   | > 3.75               |
| 143   | 0.0068625            |  | 487   | > 3.75               |
| 144   | 0.000462             |  | 488   | > 3.75               |
| 145   | 0.014                |  | 489   | > 3.75               |
| 146   | 0.000631             |  | 490   | > 3.75               |
| 147   | 0.000433             |  | 491   | > 3.75               |
| 148   | 0.0118               |  | 492   | > 3.75               |
| 149   | 0.00109              |  | 493   | > 3.75               |
| 150   | 0.00902              |  | 494   | 0.0126               |
| 151   | 0.00606              |  | 495   | 0.0127               |
| 152   | 0.0677               |  | 496   | 0.0611               |

| Ej. # | Potencia hTRPC6 (μM) |  | Ej. # | Potencia hTRPC6 (μM) |
|-------|----------------------|--|-------|----------------------|
| 153   | 0.072                |  | 497   | 0.094                |
| 154   | 0.00306              |  | 498   | 0.00188              |
| 155   | 0.0162               |  | 499   | 0.00258              |
| 156   | 0.0617               |  | 500   | 0.005145             |
| 157   | 0.000501             |  | 501   | 0.00621              |
| 158   | 0.00471              |  | 502   | 0.009095             |
| 159   | 0.0164               |  | 503   | 0.0256               |
| 160   | 0.0142               |  | 504   | 0.0393               |
| 161   | 0.133                |  | 505   | 0.0432               |
| 162   | 0.257                |  | 506   | 0.0766               |
| 163   | 2.84                 |  | 507   | 0.102                |
| 164   | 0.253                |  | 508   | 0.112                |
| 165   | 2.06                 |  | 509   | 0.131                |
| 166   | 0.56                 |  | 510   | 0.139                |
| 167   | 0.0019657            |  | 511   | 0.158                |
| 168   | 1.6                  |  | 512   | 0.162                |
| 169   | 0.0142               |  | 513   | 0.183                |
| 170   | 0.0259               |  | 514   | 0.185                |
| 171   | 0.544                |  | 515   | 0.186                |
| 172   | 0.00222              |  | 516   | 0.197                |
| 173   | 0.00138              |  | 517   | 0.319                |
| 174   | 0.564                |  | 518   | 0.4                  |
| 175   | 1.7                  |  | 519   | 0.476                |
| 176   | 2.33                 |  | 520   | 0.686                |
| 177   | 1.54                 |  | 521   | 0.757                |
| 178   | 0.0471               |  | 522   | 0.762                |
| 179   | 0.326                |  | 523   | 0.988                |
| 180   | 0.0149               |  | 524   | 1.49                 |
| 181   | 0.000907             |  | 525   | 1.78                 |
| 182   | 0.314                |  | 526   | 2.85                 |
| 183   | 0.655                |  | 527   | 3.01                 |
| 184   | 0.143                |  | 528   | > 3.75               |
| 185   | 0.003585             |  | 529   | > 3.75               |
| 186   | 0.278                |  | 530   | > 3.75               |
| 187   | 0.0015905            |  | 531   | > 3.75               |
| 188   | 0.013025             |  | 532   | > 3.75               |
| 189   | 0.0035867            |  | 533   | > 3.75               |
| 190   | 0.004015             |  | 534   | > 3.75               |
| 191   | 0.13985              |  | 535   | > 3.75               |
| 192   | 0.001725             |  | 536   | > 3.75               |
| 193   | 0.0485               |  | 537   | > 3.75               |
| 194   | 0.0142               |  | 538   | > 3.75               |
| 195   | 0.000664             |  | 539   | > 3.75               |



| Ej. # | Potencia hTRPC6 (μM) |  | Ej. # | Potencia hTRPC6 (μM) |
|-------|----------------------|--|-------|----------------------|
| 196   | 0.00647              |  | 540   | > 3.75               |
| 197   | 0.2555               |  | 541   | > 3.75               |
| 198   | 0.07125              |  | 542   | > 3.75               |
| 199   | 0.0281               |  | 543   | > 3.75               |
| 200   | 0.00218              |  | 544   | > 3.75               |
| 201   | 0.0439               |  | 545   | > 3.75               |
| 202   | 0.002137             |  | 546   | > 3.75               |
| 203   | 0.598                |  | 547   | 0.0437               |
| 204   | 0.00492              |  | 548   | 0.382                |
| 205   | 0.003                |  | 549   | 0.41                 |
| 206   | 0.0123               |  | 550   | > 3.75               |
| 207   | 0.0496               |  | 551   | 0.0061               |
| 208   | 0.0477               |  | 552   | 0.00651              |
| 209   | 0.0038675            |  | 553   | 0.00669              |
| 210   | 0.0691               |  | 554   | 0.0109               |
| 211   | 0.001095             |  | 555   | 0.0116               |
| 212   | 0.0034975            |  | 556   | 0.0119               |
| 213   | 0.00993              |  | 557   | 0.0128               |
| 214   | 0.00042              |  | 558   | 0.0161               |
| 215   | 0.593                |  | 559   | 0.0166               |
| 216   | 0.0114               |  | 560   | 0.0187               |
| 217   | 0.0687               |  | 561   | 0.0198               |
| 218   | 0.00082              |  | 562   | 0.0208               |
| 219   | 0.0159               |  | 563   | 0.0216               |
| 220   | 0.0009855            |  | 564   | 0.0292               |
| 221   | 0.0549               |  | 565   | 0.0322               |
| 222   | 0.002045             |  | 566   | 0.0352               |
| 223   | 0.0515               |  | 567   | 0.0398               |
| 224   | 0.158                |  | 568   | 0.04805              |
| 225   | 0.00281              |  | 569   | 0.0784               |
| 226   | 0.0137               |  | 570   | 0.0854               |
| 227   | 0.00032823           |  | 571   | 0.0932               |
| 228   | 0.00032              |  | 572   | 0.106                |
| 229   | 0.0422               |  | 573   | 0.117                |
| 230   | 0.00049              |  | 574   | 0.153                |
| 231   | 0.737                |  | 575   | 0.155                |
| 232   | 0.00216              |  | 576   | 0.169                |
| 233   | 0.00147              |  | 577   | 0.184                |
| 234   | 0.0269               |  | 578   | 0.251                |
| 235   | 0.15                 |  | 579   | 0.312                |
| 236   | 0.0238               |  | 580   | 0.365                |
| 237   | 0.223                |  | 581   | 0.368                |
| 238   | 0.185                |  | 582   | 0.376                |

| Ej. # | Potencia hTRPC6 (μM) |  | Ej. # | Potencia hTRPC6 (μM) |
|-------|----------------------|--|-------|----------------------|
| 239   | 0.562                |  | 583   | 0.42                 |
| 240   | 0.0107               |  | 584   | 0.546                |
| 241   | > 3.75               |  | 585   | 0.579                |
| 242   | 0.0735               |  | 586   | 0.742                |
| 243   | 1.97                 |  | 587   | 0.763                |
| 244   | > 3.75               |  | 588   | 0.811                |
| 245   | 0.0625               |  | 589   | 1.01                 |
| 246   | 2.92                 |  | 590   | 1.44                 |
| 247   | 0.0754               |  | 591   | 1.59                 |
| 248   | 0.00507              |  | 592   | 1.73                 |
| 249   | 0.00765              |  | 593   | 2.12                 |
| 250   | 0.0785               |  | 594   | > 3.75               |
| 251   | 0.0172               |  | 595   | > 3.75               |
| 252   | 0.00876              |  | 596   | > 3.75               |
| 253   | 0.406                |  | 597   | > 3.75               |
| 254   | 0.0739               |  | 598   | > 3.75               |
| 255   | 0.10145              |  | 599   | > 3.75               |
| 256   | 0.0194               |  | 600   | 0.00538              |
| 257   | 0.0524               |  | 601   | 0.00556              |
| 258   | 0.0002881            |  | 602   | 0.00573              |
| 259   | 1.43                 |  | 603   | 0.00673              |
| 260   | 0.376                |  | 604   | 0.00778              |
| 261   | > 3.75               |  | 605   | 0.0079               |
| 262   | 0.28                 |  | 606   | 0.00806              |
| 263   | 0.765                |  | 607   | 0.0143               |
| 264   | 0.217                |  | 608   | 0.0183               |
| 265   | 2.86                 |  | 609   | 0.0203               |
| 266   | 15.8                 |  | 610   | 0.0212               |
| 267   | > 3.75, > 50.0       |  | 611   | 0.0224               |
| 268   | > 3.75, > 50.0       |  | 612   | 0.0224               |
| 269   | 0.002045             |  | 613   | 0.0242               |
| 270   | 0.0515               |  | 614   | 0.0248               |
| 271   | 0.158                |  | 615   | 0.0285               |
| 272   | 0.00281              |  | 616   | 0.0323               |
| 273   | 0.0137               |  | 617   | 0.0332               |
| 274   | 0.00032823           |  | 618   | 0.0483               |
| 275   | 0.00032              |  | 619   | 0.0574               |
| 276   | 0.0422               |  | 620   | 0.0604               |
| 277   | 0.00049              |  | 621   | 0.0753               |
| 278   | 0.737                |  | 622   | 0.0789               |
| 279   | 0.00216              |  | 623   | 0.089                |
| 280   | 0.00147              |  | 624   | 0.102                |
| 281   | 0.0269               |  | 625   | 0.105                |

| Ej. # | Potencia hTRPC6 (μM) |  | Ej. # | Potencia hTRPC6 (μM) |
|-------|----------------------|--|-------|----------------------|
| 282   | 0.15                 |  | 626   | 0.117                |
| 283   | 0.0238               |  | 627   | 0.122                |
| 284   | 0.223                |  | 628   | 0.132                |
| 285   | 0.185                |  | 629   | 0.158                |
| 286   | 0.562                |  | 630   | 0.174                |
| 287   | 0.0107               |  | 631   | 0.225                |
| 288   | > 3.75               |  | 632   | 0.23                 |
| 289   | 0.0735               |  | 633   | 0.24                 |
| 290   | 1.97                 |  | 634   | 0.26                 |
| 291   | > 3.75               |  | 635   | 0.304                |
| 292   | 0.0625               |  | 636   | 0.326                |
| 293   | 2.92                 |  | 637   | 0.341                |
| 294   | 0.0754               |  | 638   | 0.425                |
| 295   | 0.00507              |  | 639   | 0.657                |
| 296   | 0.00763              |  | 640   | 0.809                |
| 297   | 0.0785               |  | 641   | 1.28                 |
| 298   | 0.0172               |  | 642   | 1.65                 |
| 299   | 0.00876              |  | 643   | 1.82                 |
| 300   | 0.406                |  | 644   | 1.91                 |
| 301   | 0.0739               |  | 645   | 2.3                  |
| 302   | 0.10145              |  | 646   | 2.31                 |
| 303   | 0.0194               |  | 647   | 3.17                 |
| 304   | 0.0524               |  | 648   | 3.35                 |
| 305   | 0.0002881            |  | 649   | > 3.75               |
| 306   | 1.43                 |  | 650   | > 3.75               |
| 307   | 0.376                |  | 651   | > 3.75               |
| 308   | > 3.75               |  | 652   | > 3.75               |
| 309   | 0.28                 |  | 653   | > 3.75               |
| 310   | 0.765                |  | 654   | > 3.75               |
| 311   | 0.217                |  | 655   | > 3.75               |
| 312   | 2.86                 |  | 656   | > 3.75               |
| 313   | 15.8                 |  | 657   | > 3.75               |
| 314   | > 3.75, > 50.0       |  | 658   | > 3.75               |
| 315   | > 3.75, > 50.0       |  | 659   | > 3.75               |
| 316   | 0.002045             |  | 660   | 0.005037             |
| 317   | 1.36                 |  | 661   | 0.279                |
| 318   | 0.0377               |  | 662   | 0.283                |
| 319   | 0.456                |  | 663   | 0.294                |
| 320   | 0.01205              |  | 664   | 0.555                |
| 321   | 0.00407              |  | 665   | 0.584                |
| 322   | 1.45                 |  | 666   | 0.687                |
| 323   | > 3.75               |  | 667   | 0.745                |
| 324   | > 3.75               |  | 668   | 0.778                |

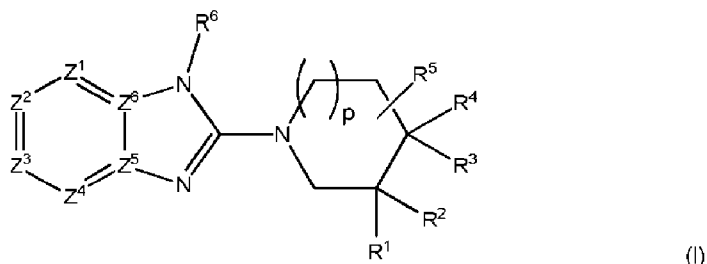
| Ej. # | Potencia hTRPC6 ( $\mu$ M) | Ej. # | Potencia hTRPC6 ( $\mu$ M) |
|-------|----------------------------|-------|----------------------------|
| 325   | 0.743                      | 669   | 0.901                      |
| 326   | 2.93                       | 670   | 1.12                       |
| 327   | 1.37                       | 671   | 1.43                       |
| 328   | > 3.75                     | 672   | 1.66                       |
| 329   | > 3.75                     | 673   | > 3.75                     |
| 330   | 0.669                      | 674   | > 3.75                     |
| 331   | 0.204                      | 675   | > 3.75                     |
| 332   | 3.2                        | 676   | > 3.75                     |
| 333   | 3.25                       | 677   | 0.0881                     |
| 334   | 3.54                       | 678   | 0.0983                     |
| 335   | > 3.75                     | 679   | 0.15                       |
| 336   | > 3.75                     | 680   | 0.153                      |
| 337   | > 3.75                     | 681   | 0.168                      |
| 338   | > 3.75                     | 682   | 0.259                      |
| 339   | 0.00323                    | 683   | 0.29                       |
| 340   | 0.000704                   | 684   | 0.524                      |
| 341   | 0.0258                     | 685   | 1.16                       |
| 342   | 0.0121                     | 686   | 1.57                       |
| 343   | 0.804                      | 687   | 2.08                       |
| 344   | 0.0853                     |       |                            |

Lo anterior es solo ilustrativo de la invención y no pretende limitar la invención a los compuestos divulgados. Las variaciones y cambios que sean obvios para un experto en la técnica se consideran dentro del alcance y la naturaleza de la invención que se definen en las reivindicaciones adjuntas.

- 5 A partir de la descripción anterior, un experto en la técnica puede determinar fácilmente las características esenciales de esta invención, y sin apartarse del alcance de la misma, puede realizar diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la Fórmula I:



En la que

5 p es 0 o 1;

cuando p es 0, entonces R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o hidroxi; R<sup>2</sup> es amino o aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>3</sup> es hidrógeno; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo; o

10 cuando p es 0, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>, tomados en combinación, forman un anillo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> fusionado o un anillo heterociclo de 4 a 6 miembros fusionado que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O S, cuyo cicloalquilo o heterociclo se sustituye opcionalmente con amino; R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y R<sup>4</sup> es hidrógeno; o

15 cuando p es 1, entonces R<sup>1</sup> es NHR<sup>1a</sup>; R<sup>1a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S; R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o hidroxi; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halógeno; o

cuando p es 0 o 1, entonces CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, tomados en combinación, forman un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros espirocíclico; R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o hidroxi; y R<sup>4</sup> es hidrógeno o halógeno; o

20 cuando p es 1, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>, tomados en combinación, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros fusionado o un carbociclo de 3 a 7 miembros fusionado, cuyo heterociclo comprende un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente 0 o 1 heteroátomos en el anillo adicionales seleccionados de N, O y S, y cuyo carbociclo se sustituye con amino; y R<sup>2</sup> es hidrógeno; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno o hidroxi;

R<sup>5</sup> representa 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, hidroxi, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

25 R<sup>6</sup> es -(CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)-A; o

30 R<sup>6</sup> es una lactama de 4 a 7 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, heterociclo de 4 a 7 miembros que tiene 1 átomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0 o 1 átomos de N en el anillo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0 o 1 átomo de nitrógeno en el anillo adicional, en el que el grupo heteroarilo, heterociclo o fenilo opcionalmente se sustituye con 0, 1 o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o halógeno; o

35 R<sup>6</sup> es un carbociclo bicíclico de 9 o 10 miembros parcialmente insaturado, que se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)NH<sub>2</sub> y C(O)Nhalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

40 A es un heteroarilo de 6 o 5 miembros, cuyo heteroarilo comprende un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales, cuyo heteroarilo se sustituye opcionalmente con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales, en los que el sustituyente heteroarilo o fenilo opcional se sustituye además con 0, 1 o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

45 A es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cianoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>2</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>Nhalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>,

C(O)NHalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, hidroxí, ciano, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales cuyo heteroarilo se sustituye además con 0, 1 o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

A es C(O)OR<sup>9</sup> o C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; o

- 5 A es un biciclilo aromático o parcialmente insaturado de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 heteroátomos en el anillo adicionales seleccionados de N, O o S, cuyo biciclilo se sustituye con 0, 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OH o C(O)NHalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

- 10 R<sup>A</sup> se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>, tomado en combinación, forma un azaciclo de 4 a 7 miembros que se sustituye opcionalmente con 0, 1, o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o amino;

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

- 15 CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, tomados en combinación forman un grupo cicloalcanodiilo de 3 a 6 miembros;

R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>R<sup>9A</sup> en el que r es 0 o 1 y R<sup>9A</sup> es fenilo, heterociclo de 4 a 7 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S, cuyo azufre en el anillo se puede oxidar opcionalmente, y 0 o 1 átomos de N en el anillo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1, o 2 átomos de N en el anillo, cuyo fenilo, heterociclo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con 0, 1 o 2 halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

- 20 R<sup>10</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o heterociclo de 5 o 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O y S, cuyo azufre se oxida opcionalmente, y cuyo heterociclo se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno, cuyo heterociclo tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S, cuyo azufre se puede oxidar opcionalmente, y en el que cada alquilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente con ciano, halógeno, hidroxí, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>q</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclo de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales y donde cada heterociclo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con 0, 1, o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

- 35 NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, tomados en combinación, forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de N, O o S, cuyo azufre en el anillo se puede oxidar opcionalmente, cuyo heterociclo se sustituye opcionalmente con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, hidroxí, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, S(O)<sub>q</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>S(O)<sub>q</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> CO<sub>2</sub>H, C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)Oalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, N(R<sup>15</sup>)C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o C(O)N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, fenilo, heterociclo de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales y donde cada heterociclo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con 0, 1, o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

q es 0, 1 o 2;

Z<sup>1</sup> es N o CR<sup>11</sup>;

- 45 Z<sup>2</sup> es N o CR<sup>12</sup>;

Z<sup>3</sup> es N o CR<sup>13</sup>;

Z<sup>4</sup> es N o CR<sup>14</sup>;

Z<sup>5</sup> y Z<sup>6</sup> son cada uno independientemente N o C;

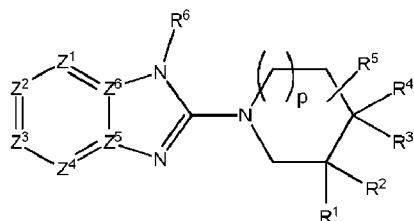
en el que 0, 1 o 2 de Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup> y Z<sup>6</sup> son N;

- 50 cada uno de R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, ciano, SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, y heterociclo de 5 o 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O y S, cuyo heterociclo se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; y

- 5 R<sup>15</sup> se selecciona en cada ocurrencia de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub> tomados en combinación forman un azaciclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 0, 1 o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; con la condición de que los compuestos de Fórmula I no incluyen 1-[7-fluoro-6-metoxi-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-benzimidazol-2-il]-3-piperidinamina.

2. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la Fórmula I:



(I)

En la que

p es 0 o 1;

cuando p es 0, entonces R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o hidroxilo; R<sup>2</sup> es amino o aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>3</sup> es hidrógeno; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo; o

- 15 cuando p es 0, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>, tomados en combinación, forman un anillo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> fusionado o un anillo heterociclo de 4 a 6 miembros fusionado que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O o S, cuyo cicloalquilo o heterociclo se sustituye opcionalmente con amino; R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y R<sup>4</sup> es hidrógeno; o

- 20 cuando p es 1, entonces R<sup>1</sup> es NHR<sup>1a</sup>; R<sup>1a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S; R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o hidroxilo; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halógeno; o

- 25 cuando p es 0 o 1, entonces C(NHR<sup>1a</sup>)R<sup>2</sup>, tomados en combinación, forman un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros espirocíclico; R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o hidroxilo; y R<sup>4</sup> es hidrógeno o halógeno; o

cuando p es 1, entonces R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>, tomados en combinación, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros fusionado o un carbociclo de 3 a 7 miembros fusionado, cuyo heterociclo comprende un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente 0 o 1 heteroátomos en el anillo adicionales seleccionados de N, O y S, y cuyo carbociclo se sustituye con amino; y R<sup>2</sup> es hidrógeno; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno o hidroxilo;

- 30 R<sup>5</sup> representa 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>6</sup> es -(CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)-A; o

- 35 R<sup>6</sup> es una lactama de 4 a 7 miembros que se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0 o 1 átomo de nitrógeno en el anillo adicional, en el que el grupo heteroarilo o fenilo opcionalmente se sustituye con 0, 1 o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o halógeno; o

- 40 R<sup>6</sup> es un carbociclo bicíclico de 9 o 10 miembros parcialmente insaturado, que se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)NH<sub>2</sub> y C(O)Nhalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

A es un heteroarilo de 6 o 5 miembros, cuyo heteroarilo comprende un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales, cuyo heteroarilo se sustituye opcionalmente con 0, 1, 2, 3 o 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)Nhalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos

de nitrógeno en el anillo adicionales, en los que el sustituyente heteroarilo o fenilo opcional se sustituye además con 0, 1 o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

- 5 A es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cianoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>q</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, hidroxi, ciano, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales cuyo heteroarilo se sustituye además con 0, 1 o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

A es C(O)OR<sup>9</sup> o C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; o

- 10 A es un biciclilo aromático o parcialmente insaturado de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 heteroátomos en el anillo adicionales seleccionados de N, O o S, cuyo biciclilo se sustituye con 0, 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)OH o C(O)NHalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

- 15 R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o amino;

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, tomados en combinación forman un grupo cicloalcanodiilo de 3 a 6 miembros;

R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o ciano alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

- 20 R<sup>10</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o heterociclo de 4 a 7 miembros, cuyo heterociclo tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S, cuyo azufre se puede oxidar opcionalmente, y en el que cada alquilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente con ciano, halógeno, hidroxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>q</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclo de 4 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales; o

- 25 NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, tomados en combinación, forman un heterociclo de 4 a 9 miembros monocíclico o bicíclico que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de N, O o S, cuyo azufre en el anillo se puede oxidar opcionalmente, cuyo heterociclo se sustituye opcionalmente con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, hidroxi, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>q</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CO<sub>2</sub>H, C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C(O)NH<sub>2</sub>;

- 30 q es 0, 1 o 2;

Z<sup>1</sup> es N o CR<sup>11</sup>;

Z<sup>2</sup> es N o CR<sup>12</sup>;

Z<sup>3</sup> es N o CR<sup>13</sup>;

Z<sup>4</sup> es N o CR<sup>14</sup>;

- 35 Z<sup>5</sup> y Z<sup>6</sup> son cada uno independientemente N o C;

en el que 0, 1 o 2 de Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup> y Z<sup>6</sup> son N;

- 40 cada uno de R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, ciano, SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, y heterociclo de 5 o 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O y S, cuyo heterociclo se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; y con la condición de que los compuestos de Fórmula I no incluyen 1-[7-fluoro-6-metoxi-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-bencimidazol-2-il]-3-piperidinamina.

- 45 3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que p es 0; R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>, tomados en combinación, forman un anillo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> fusionado o un anillo azaciclo de 4 a 6 miembros fusionado, cuyo cicloalquilo o azaciclo se sustituye opcionalmente con amino; y R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno.

- 50 4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que p es 1, R<sup>1</sup> es NHR<sup>1a</sup>; R<sup>1a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S; R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>3</sup>



es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o hidroxilo; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el que preferiblemente R<sup>1a</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo; R<sup>2</sup> es hidrógeno o metilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, o hidroxilo; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno, metilo o etilo.

5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 4, en el que R<sup>1</sup> es NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> es hidrógeno; R<sup>3</sup> es hidrógeno, flúor, metilo, o hidroxilo; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, flúor o metilo.

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sup>6</sup> es -(CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)-A, en el que preferiblemente R<sup>7</sup> es hidrógeno o metilo; y R<sup>8</sup> es hidrógeno.

7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 6, en el que A es un heteroarilo de 6 o 5 miembros, cuyo heteroarilo comprende un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales, cuyo heteroarilo se sustituye opcionalmente con 0, 1, o 2 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales, en los que el sustituyente heteroarilo o fenilo opcional se sustituye además con 0, 1 o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que preferiblemente A es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, o pirazin-2-ilo, cada uno de los cuales se sustituye con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo o heteroarilo de 5 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales, en los que el sustituyente heteroarilo o fenilo opcional se sustituye además con 0, 1 o 2 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 6,

(i) en el que A es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, ciano, o heteroarilo de 5 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales, y en el que el grupo fenilo opcionalmente se sustituye además con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o

(ii) en el que A es C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>9</sup> es hidrógeno, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o heterociclo de 4 a 7 miembros, cuyo heterociclo tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S, cuyo azufre se puede oxidar opcionalmente, y en el que cada alquilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente con ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>q</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, tomados en combinación, forman un azaciclo de 4 a 9 miembros monocíclico o bicíclico que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de N, O o S, cuyo azufre en el anillo se puede oxidar opcionalmente, cuyo azaciclo se sustituye opcionalmente con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidrohalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>2</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CO<sub>2</sub>H, C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C(O)NH<sub>2</sub>,

preferiblemente en el que en (ii) R<sup>9</sup> es hidrógeno, metilo o etilo; y R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en el que cada alquilo se sustituye opcionalmente con ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o S(O)<sub>q</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o

preferiblemente en el que en (ii) NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, tomados en combinación, forman un azaciclo monocíclico de 4 a 6 miembros o un azaciclo bicíclico de 7 a 9 miembros, cada uno de los cuales tiene un átomo de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de N, O o S, cuyo azufre en el anillo se puede oxidar opcionalmente, en el que cada azaciclo se sustituye opcionalmente con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidrohalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>2</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CO<sub>2</sub>H, C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C(O)NH<sub>2</sub>.

9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que

Z<sup>1</sup> es CR<sup>11</sup>;

Z<sup>2</sup> es CR<sup>12</sup>;

50 Z<sup>3</sup> es CR<sup>13</sup>;

Z<sup>4</sup> es N o CR<sup>14</sup>,

Z<sup>5</sup> y Z<sup>6</sup> son cada uno C;

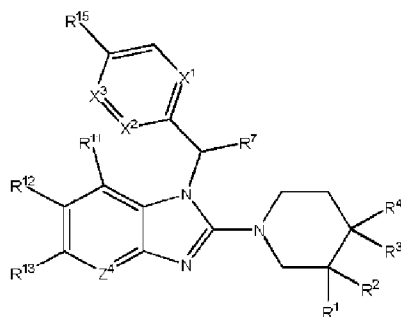
R<sup>11</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclo de 5 o 6 miembros saturado de 5 miembros, parcialmente insaturado o aromático que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O y S; y

R<sup>14</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1 o reivindicación 2 que es

(i) un compuesto de la Fórmula III:



(III)

10 En la que

X<sup>1</sup> es CR<sup>16</sup> o N;

X<sup>2</sup> es CR<sup>17</sup> o N;

X<sup>3</sup> es CR<sup>18</sup> o N;

Z<sup>4</sup> es N o CR<sup>14</sup>;

15 R<sup>1</sup> es NHR<sup>1a</sup>;

R<sup>1a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o halógeno;

20 R<sup>7</sup> es hidrógeno, metilo o etilo;

R<sup>11</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>14</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

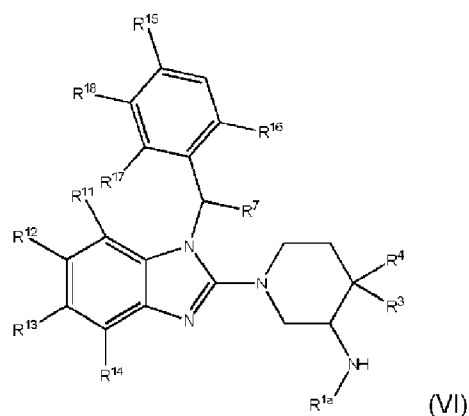
25 R<sup>15</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o heteroarilo de 5 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales;

R<sup>16</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>17</sup> es hidrógeno o halógeno; y

30 R<sup>18</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el que al menos uno de R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> o R<sup>18</sup> no es hidrógeno o

(ii) un compuesto de la Fórmula VI:



En la que

R<sup>1a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

5 R<sup>4</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, metilo o etilo;

R<sup>11</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

10 R<sup>14</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

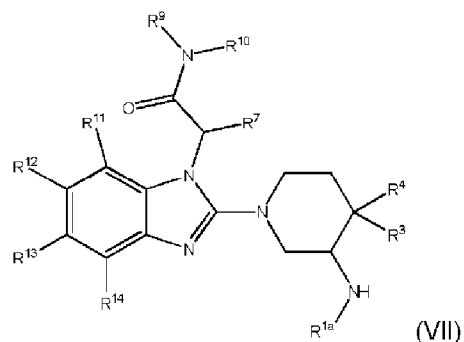
R<sup>15</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o heteroarilo de 5 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, O o S y 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo adicionales;

R<sup>16</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

15 R<sup>17</sup> es hidrógeno o halógeno; y

R<sup>18</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el que al menos uno de R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> o R<sup>18</sup> no es hidrógeno o

(iii) un compuesto de la Fórmula VII:



20 En la que

R<sup>1a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, metilo o etilo;

R<sup>9</sup> es hidrógeno, metilo o etilo;

R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en el que cada alquilo se sustituye opcionalmente con ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o S(O)<sub>q</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

- 5 NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, tomados en combinación, forman un azaciclo monocíclico de 4 a 6 miembros o un azaciclo bicíclico de 7 a 9 miembros, cada uno de los cuales tiene un átomo de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de N, O o S, cuyo azufre en el anillo se puede oxidar opcionalmente, en el que cada azaciclo se sustituye opcionalmente con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, S(O)<sub>2</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CO<sub>2</sub>H, C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o C(O)NH<sub>2</sub>;

- 10 R<sup>11</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

R<sup>14</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

preferiblemente en el que en uno cualquiera de (i), (ii), o (iii) R<sup>11</sup> es hidrógeno.

- 15 11. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 10, en el que R<sup>1a</sup> es hidrógeno o metilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor; y R<sup>4</sup> es hidrógeno o flúor.

12. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

- (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 20 (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 25 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo;
- 30 (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3S,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 35 (S)-6-((2-(5-amino-3,3-difluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 40 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;

- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3aR,7aR)-hexahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3aR,7aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 5 6-((2-((3aS,7aS)-hexahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3aS,7aR)-hexahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6(2H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- (R)-6-((2-(1,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- (S)-6-((2-(1,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- (3R,4R)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-(metilsulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 10 (3R,4R)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5-(metilsulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo;
- (3R,4R)-1-(5,7-difluoro-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(4,6-difluoro-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 15 (3R,4R)-1-(5,7-difluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(4,6-difluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo;
- 20 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- (3R,4S)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4S)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (R)-2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 25 (R)-2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- ((3R,4R)-1-(1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-il)carbarnato de tert-butilo;
- Clorhidrato de (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 30 Clorhidrato de (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Clorhidrato de 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Clorhidrato de 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 35 Clorhidrato de 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Clorhidrato de 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- (S)-2-(3-aminopiperidin-1-il)-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 40 (S)-2-(3-aminopiperidin-1-il)-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;

- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;  
 (R)-2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;  
 (R)-2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;  
 (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-4,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 5 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-4,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 10 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 15 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;  
 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;  
 (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Cloridrato de (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 20 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Cloridrato de 6-((2-((1R,5S)-1-(aminometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 25 Cloridrato de 6-((2-((1S,5R)-1-(aminometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Cloridrato de 6-((2-((3aR,4R,6aS)-4-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Cloridrato de 6-((2-((3aS,4S,6aR)-4-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 30 Cloridrato de 6-((2-((3aR,4S,6aS)-4-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Cloridrato de 6-((2-((3aS,4R,6aR)-4-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Cloridrato de (R)-6-((2-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 35 Cloridrato de (S)-6-((2-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Cloridrato de 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Cloridrato de 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 40 Cloridrato de (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;

- Clorhidrato de (R)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-amina;
- Clorhidrato de (3R,4S)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- Clorhidrato de (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 5 (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)nicotinonitrilo;
- 10 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)-N-(tert-butil)nicotinamida;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3S,4S)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 15 6-((2-(2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Clorhidrato de 6-((2-((4aR,7aS)-hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Clorhidrato de 6-((2-((4aS,7aR)-hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 20 6-((2-((4aR,7aR)-hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((4aS,7aS)-hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- (S)-3-amino-1-(1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidina-3-carboxamida;
- (R)-3-amino-1-(1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidina-3-carboxamida;
- (S)-6-((2-(3-amino-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 25 (R)-6-((2-(3-amino-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 30 6-((2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-metil-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 35 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-metil-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-cloro-5-metil-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-cloro-6-metil-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-fluoro-5-metil-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-fluoro-6-metil-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 40 6-((2-((3S)-3-(metilamino)-1-piperidinil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;

- 6-((2-((3R)-3-(metilamino)-1-piperidinil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-(difluorometoxi)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 5 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-(difluorometoxi)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-4-metoxi-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-4-metil-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 5-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-2-pirazinacarboxamida;
- 10 5-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-2-pirazinacarboxamida;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-cloro-5-(trifluorometoxi)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 15 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-cloro-6-(trifluorometoxi)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-cloro-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-cloro-6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 20 6-((2-((5R)-1,7-diazaspiro[4.5]decan-7-il)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo, 6-((2-((5S)-1,7-diazaspiro[4.5]decan-7-il)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((6R)-1,8-diazaspiro[5.5]undecan-8-il)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((6S)-1,8-diazaspiro[5.5]undecan-8-il)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 25 6-((2-((4aR,8aR)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((4aS,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 5-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)-2-pirazinacarboxamida;
- 30 5-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-2-pirazinacarboxamida;
- 6-((2-((5R)-1,7-diazaspiro[4.5]decan-7-il)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((5S)-1,7-diazaspiro[4.5]decan-7-il)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidinil)-5-metoxi-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-metoxi-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 35 6-((2-((3S)-3-(metilamino)-1-piperidinil)-6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3S)-3-(metilamino)-1-piperidinil)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((2-((3S)-3-amino-3-metil-1-piperidinil)-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 40 2,2,2-trifluoroacetato de 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4-cloro-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Clorhidrato de 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;



|    |                           |                                                                                                                                                                                                                               |
|----|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | Clorhidrato de            | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;                                                                                                                       |
|    | Clorhidrato de            | 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;                                                                                                                       |
| 5  | Clorhidrato de            | 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;                                                                                                                       |
|    |                           | 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo;                                                                                                      |
| 10 |                           | (R)-2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonitrilo;                                                                                                      |
|    |                           | (R)-2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo;                                                                                                      |
|    |                           | 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;                                                                                                                       |
|    |                           | 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;                                                                                                                       |
| 15 |                           | (R)-4-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                                   |
|    |                           | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo compuesto con diclorhidrato de 4-((2-((3S,4S)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo (1:1); |
|    |                           | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                          |
|    |                           | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-4,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                          |
| 20 |                           | 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-1-(4-cianobencil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo;                                                                                                                                  |
|    |                           | 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-1-(4-cianobencil)-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo;                                                                                                                                  |
|    |                           | 2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidinil)-1-(4-cianobencil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo;                                                                                                                                 |
|    |                           | 2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidinil)-1-(4-cianobencil)-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo;                                                                                                                                 |
|    |                           | (R)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                                                |
| 25 |                           | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                                    |
|    |                           | 4-((2-(3-(aminometil)-3-metilpirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                                    |
|    |                           | 4-((2-((3S,4R)-3-amino-4-fenilpirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo y 4-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fenilpirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                      |
|    |                           | (S)-4-((2-(3-aminopirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                                               |
| 30 |                           | (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                                                |
|    |                           | 4-((2-(6-amino-2-azaspiro[4.4]nonan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                                        |
|    |                           | 4-((2-(4-aminohexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                             |
|    |                           | 4-((2-((3S,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                                   |
|    |                           | 4-((2-((3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                                   |
| 35 |                           | 4-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                                   |
|    |                           | 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                                   |
|    | 2,2,2-trifluoroacetato de | (R)-4-((2-(3-(aminometil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                               |
| 40 | 2,2,2-trifluoroacetato de | (S)-4-((2-(3-(aminometil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;                                                                                                                               |

- 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4-((2-(3-(aminometil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-4-((2-(3-(aminometil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- 5 (S)-4-((2-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- (R)-4-((2-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((2-((3S,4S)-3-amino-4-metilpiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- 10 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((2-((3S,4R)-3-amino-4-metilpiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((2-((3R,4S)-3-amino-4-metilpiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- 4-((2-((1S,5R)-1-(aminometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- 4-((2-((1R,5S)-1-(aminometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- 15 (R)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- (R)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- (3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 20 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- (3R,4R)-1-(1-((5-bromopirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-metoxipirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 25 (3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cianopirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 30 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-bromopirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-bromopirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 5-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)pirazina-2-carbonitrilo;
- 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 35 (3R,4R)-3-amino-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-4-ol;
- (3R,4R)-3-amino-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-4-ol;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- (S)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;

- (S)-5-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)picolinonitrilo;
- Clorhidrato de (3R,4R)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- Clorhidrato de (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 5 Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- Clorhidrato de (3R,4R)-1-(1-((R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- Clorhidrato de (3R,4R)-1-(1-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 10 Clorhidrato de (3R,4R)-1-(1-((R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- Clorhidrato de (3R,4R)-1-(1-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 15 Clorhidrato de (3R,4R)-1-(5-cloro-1-((R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- Clorhidrato de (3R,4R)-1-(5-cloro-1-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- Clorhidrato de (3R,4R)-1-(6-cloro-1-((R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 20 Clorhidrato de (3R,4R)-1-(6-cloro-1-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((R)-1-(5-cianopiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- 25 Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((R)-1-(5-cianopiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((S)-1-(5-cianopiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((S)-1-(5-cianopiridin-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 30 Clorhidrato de (3R,4R)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- Clorhidrato de (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 35 Clorhidrato de (R)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-amina;
- Clorhidrato de (R)-1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-amina;
- Clorhidrato de (R)-1-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo;
- 40 Clorhidrato de (S)-1-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo;
- (R)-5-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)pirazina-2-carbonitrilo;
- (R)-5-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)pirazina-2-carbonitrilo;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
- 45 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(azetidin-1-il)etanona;

- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-cianopropil)-N-etilacetamida;
- 3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-metilpirrolidin-2-ona;
- 3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-fenilpiperidin-2-ona;
- 5 3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-clorofenil)pirrolidin-2-ona;
- Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-metoxipirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 10 Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-metoxipirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- Clorhidrato de 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 15 (S)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-metilpirrolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-metilpirrolidin-2-ona;
- (S)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-clorofenil)pirrolidin-2-ona;
- 20 (R)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-clorofenil)pirrolidin-2-ona;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-1-((5-ciano-2-pirazinil)metil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-1-((5-ciano-2-pirazinil)metil)-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo;
- 5-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-4,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)-2-pirazinacarbonitrilo;
- 5-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)-2-pirazinacarbonitrilo;
- 25 (3S)-1-(1-((5-fluoro-2-piridinil)metil)-1H-bencimidazol-2-il)-N-metil-3-piperidinamina;
- (3S)-1-(1-((5-cloro-2-piridinil)metil)-1H-bencimidazol-2-il)-N-metil-3-piperidinamina;
- 6-((1R)-1-(2-((3S)-3-(metilamino)-1-piperidinil)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((1S)-1-(2-((3S)-3-(metilamino)-1-piperidinil)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo;
- (3R,4R)-1-(1-((5-cloro-2-pirimidinil)metil)-5,7-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- 30 (3R,4R)-1-(1-((5-cloro-2-pirimidinil)metil)-4,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(1-metil-1H-indazol-4-il)metil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(5-quinolinilmetil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((1R)-1-(8-quinolinil)etil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((1S)-1-(8-quinolinil)etil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- 35 (3R,4R)-1-(1-((3-(3-clorofenil)-1,2-oxazol-5-il)metil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)metil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- (3R,4R)-1-(1-(2,6-diclorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;
- 1-(1-azetidil)-2-(2-((3S)-3-(metilamino)-1-piperidinil)-1H-bencimidazol-1-il)etanona;
- 40 6-((1R)-1-(4,6-difluoro-2-((4aR,8aR)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo;

- 6-((1R)-1-(4,6-difluoro-2-((4aS,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((1S)-1-(4,6-difluoro-2-((4aS,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 5 6-((1S)-1-(4,6-difluoro-2-((4aR,8aR)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((1R)-1-(5,7-difluoro-2-((4aR,8aR)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 10 6-((1R)-1-(5,7-difluoro-2-((4aS,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((1S)-1-(5,7-difluoro-2-((4aS,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-((1S)-1-(5,7-difluoro-2-((4aR,8aR)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-bencimidazol-1-il)etil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 15 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-1-(4-morfolinil)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-1-(1-pirrolidinil)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- (2R)-2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N,N-dimetilpropanamida;
- 20 (2S)-2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N,N-dimetilpropanamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-1-(1-piperidinil)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-etilacetamida;
- 1-((5-cloro-2-pirimidinil)metil)-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)-1-piperidinil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo;
- 1-((5-cloro-2-pirimidinil)metil)-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)-1-piperidinil)-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo;
- 25 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-1-(1-azetidinil)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-1-(1-azetidinil)etanona;
- 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-1-(2-(1-azetidinil)-2-oxoetil)-1H-bencimidazol-6-carbonitrilo;
- 2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-1-(2-(1-azetidinil)-2-oxoetil)-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo;
- (3R,4R)-1-(1-(5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 30 (3R,4R)-1-(1-(5-cloropirimidin-2-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (R)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-5-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)picolinonitrilo;
- (R)-1-(1-(isoquinolin-7-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (R)-1-(1-(1-metil-1H-indazol-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 35 Clorhidrato de 6-((R)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)nicotinonitrilo;
- Clorhidrato de 6-((S)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)nicotinonitrilo;
- Clorhidrato de 6-((R)-1-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)nicotinonitrilo;
- Clorhidrato de 6-((S)-1-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)nicotinonitrilo;
- Clorhidrato de 6-((R)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propil)nicotinonitrilo;
- 40 Clorhidrato de 6-((S)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propil)nicotinonitrilo;

- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil))-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;  
 3-(1-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)benzonitrilo;  
 (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil))-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;  
 (3R,4S)-1-(5,6-difluoro-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil))-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;  
 5 (3R,4S)-4-fluoro-1-(1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil))-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 (3R,4S)-4-fluoro-1-(1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil))-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 (R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil))-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-amina;  
 2-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-(trifluorometil))-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(azetidin-1-il)etan-1-ona;  
 10 2-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometil))-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(azetidin-1-il)etan-1-ona;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)etan-1-ona;  
 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 15 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 Clorhidrato de 4-((R)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)benzonitrilo;  
 Clorhidrato de 4-((S)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)benzonitrilo;  
 Clorhidrato de (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-3-fluorobenzonitrilo;  
 Clorhidrato de (S)-1-(1-(4-clorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 20 Clorhidrato de 4-((R)-1-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)benzonitrilo;  
 Clorhidrato de 4-((S)-1-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)benzonitrilo;  
 Clorhidrato de 4-((R)-1-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)benzonitrilo;  
 Clorhidrato de 4-((S)-1-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)benzonitrilo;  
 Clorhidrato de (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-3-clorobenzonitrilo;  
 25 (3R,4R)-1-(1-((1R)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-((1S)-1-(2,4-diclorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-((1R)-1-(2-clorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-((1S)-1-(2-clorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-((1R)-1-(3-clorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 30 (3R,4R)-1-(1-((1S)-1-(3-clorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-((1R)-1-(2,5-diclorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-((1S)-1-(2,5-diclorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-((1R)-1-(2,4-difluorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-((1S)-1-(2,4-difluorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 35 (3R,4R)-1-(1-((1R)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-((1S)-1-(3,4-diclorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-((1R)-1-(2,5-difluorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-((1S)-1-(2,5-difluorofenil)etil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;

- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((1R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((1R)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-(5-cloro-2-(trifluorometoxi)bencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 5 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)-5-clorobenzonitrilo;  
 (3R,4R)-1-(1-(2,4-diclorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-(difluorometoxi)benzonitrilo;  
 (3R,4R)-1-(1-(2,5-diclorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 10 (3R,4R)-1-(1-(4-(1,1-difluoroetil)bencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)-2-metilbenzonitrilo;  
 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)-2-clorobenzonitrilo;  
 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)-4-clorobenzonitrilo;  
 (3R,4R)-1-(1-(2-(difluorometoxi)bencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 15 (3R,4R)-1-(1-(3-cloro-4-fluorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-(4-cloro-2-metoxibencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-(2,4-difluorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(2-(trifluorometil)bencil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 20 (3R,4R)-1-(1-(2-clorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-(2-cloro-4-fluorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-(3,4-difluorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 25 (3R,4R)-1-(1-(3,4-diclorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-(4-cloro-3-fluorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(1-(4-(difluorometil)bencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 30 (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 3-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 (3R,4R)-1-(1-(3-clorobencil)-5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)-4-fluoro-3-piperidinamina;  
 (S)-1-(1-(4-fluorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 35 (S)-1-(1-(4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 (R)-1-(1-(4-(metilsulfonil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 (R)-1-(1-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;

- (R)-2-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 (R)-1-(1-(2,6-diclorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 (R)-1-(1-(2-clorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 (R)-1-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 5 (R)-1-(1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 (R)-1-(1-(4-clorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 (R)-1-(1-(3-clorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 (R)-1-(1-(4-(1,1-difluoroetil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 (R)-2-(4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)-2-metilpropanonitrilo;  
 10 (R)-1-(1-(4-(difluorometil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 (R)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-N-metilbenzamida;  
 (R)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-3-fluorobenzonitrilo;  
 (R)-2-(4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenoxi)acetonitrilo;  
 (R)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-N,N-dimetilbencenosulfonamida;  
 15 (R)-1-(1-(4-metilbencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 (R)-1-(1-(4-fluorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 (R)-1-(1-(1-metil-1H-indazol-7-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 (R)-1-(1-(2,4-difluorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 (R)-1-(1-(3,4-difluorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 20 (R)-1-(1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 (R)-1-(1-((3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 (R)-1-(1-(3-cloro-4-metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 (R)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-3-clorobenzonitrilo;  
 (R)-1-(1-(2,4-diclorobencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 25 (R)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-3-metoxibenzonitrilo;  
 (R)-2-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-clorobenzonitrilo;  
 4-((R)-1-(2-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)benzonitrilo;  
 4-(1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)benzonitrilo;  
 (R)-3-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 30 Clorhidrato de 4-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 Clorhidrato de (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 4-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 Clorhidrato de (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzonitrilo;  
 (R)-4-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 35 (R)-4-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 (R)-4-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;



- 4-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 (R)-4-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)benzonitrilo;  
 5 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil)benzonitrilo;  
 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-6-etoxi-1H-bencimidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 4-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)benzonitrilo;  
 4-((2-((3R)-3-amino-4,4-difluoro-1-piperidinil)-6-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)benzonitrilo;  
 10 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 Clorhidrato de (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)benzonitrilo;  
 Clorhidrato de 4-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 15 (S)-4-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzonitrilo;  
 (R)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo;  
 (S)-1-(2-((S)-3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo;  
 (3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;  
 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)azetidina-3-carbonitrilo;  
 20 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3-(tert-butoxi)azetidina-1-il)etan-1-ona;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3,3-difluoroazetidina-1-il)etanona;  
 25 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3-isopropilazetidina-1-il)etanona;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(6,6-difluoro-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)etanona;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)etanona;  
 30 (R)-6-((2-(4,4-difluoro-3-(metilamino)piperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 (R)-6-((2-(4,4-difluoro-3-((2-hidroxietil)amino)piperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 Ácido (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotínico;  
 35 (S)-6-((2-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinamida;  
 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinamida;  
 Ácido 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético;  
 6-((R)-1-(4,6-difluoro-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)nicotinonitrilo;  
 40 6-((S)-1-(4,6-difluoro-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)nicotinonitrilo;

- 6-((R)-1-(5,7-difluoro-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)nicotinonitrilo;
- 6-((S)-1-(5,7-difluoro-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)nicotinonitrilo;
- 5 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)pirimidina-5-carbonitrilo;
- 2-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)pirimidina-5-carbonitrilo;
- (3R,4R)-4-fluoro-1-(6-fluoro-1-((5-metoxipirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 10 (3R,4R)-4-fluoro-1-(5-fluoro-1-((5-metoxipirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4-ciano-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 15 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-metoxipiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)nicotinonitrilo;
- 20 (3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metoxipiperidin-3-amina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(azetidin-1-il)etan-1-ona;
- (3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metoxipiperidin-3-amina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 25 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 2-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 30 2-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-metoxipiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 2-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona;
- (R)-2-(2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 35 2-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- (3R,4S)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metoxipiperidin-3-amina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 40 2-(6-fluoro-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;

- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(azetidin-1-il)etan-1-ona;  
 2-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;  
 2-(6-fluoro-2-(1,7-diazaspiro[4.5]decan-7-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona;  
 5 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona;  
 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;  
 10 (3R,4S)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-metoxipiperidin-3-amina;  
 2-(2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona;  
 2-(5-fluoro-2-((3R,4R)-4-fluoro-3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
 2-(2-(3-amino-4-metilpirrolidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
 15 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
 (R)-2-(2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
 20 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-metoxipiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
 2-(2-((3R)-3-amino-4-hidroxipiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-metoxipiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
 25 2-(2-(3-(aminometil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
 2-(2-(3-(aminometil)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
 30 2-(6-fluoro-2-((4aR,8aR)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
 (S)-2-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
 (R)-2-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
 (S)-2-(2-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
 35 2-(6-fluoro-2-((4aR,8aR)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
 2-(5-fluoro-2-((4aS,8aS)-hexahidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;  
 (3R,4R)-3-amino-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-4-ol;  
 40 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetanona;  
 (3R,4R)-3-amino-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-4-ol;  
 (2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetanona;  
 (3R,4R)-1-(1-((R)-1-(5-cloropirimidin-2-il)etil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;

- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 5 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(tiazol-2-il)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(azetidin-1-il)etan-1-ona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3-(trifluorometil)piperidin-1-il)etan-1-ona;
- 10 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)etan-1-ona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2-etilmorfolino)etan-1-ona;
- 15 (3R,4R)-1-(1-((R)-1-(5-cloropirimidin-2-il)etil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(azocan-1-il)etan-1-ona;
- 20 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-(pirazin-2-il)piperazin-1-il)etan-1-ona;
- 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)piperidina-4-carboxilato de metilo;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2-etilmorfolino)etan-1-ona;
- 25 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(azetidin-1-il)etan-1-ona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-N-fenilacetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-metilpiperidin-1-il)etan-1-ona;
- 30 (3R,4R)-4-fluoro-1-(6-fluoro-1-((4-metoxipiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2-etilmorfolino)etan-1-ona;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)metil)nicotinonitrilo;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(azetidin-1-il)etan-1-ona;
- 35 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)piperidina-2-carboxamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida;
- 40 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(octahidroisoquinolin-2(1H)-il)etan-1-ona;
- (3R,4R)-4-fluoro-1-(5-fluoro-1-((4-metoxipiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-N-metilacetamida;

- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-ciclopropil-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-N-etilacetamida;
- 5 4-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)piperazin-2-ona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-1-il)etan-1-ona;
- 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)piperidina-3-carboxamida;
- 10 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)etan-1-ona;
- 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)piperidina-4-carboxamida;
- 15 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-cianopropan-2-il)-N-metilacetamida;
- 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida;
- N-(1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)piperidin-3-il)acetamida;
- 20 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-(piperidina-1-carbonil)piperidin-1-il)etan-1-ona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-(azepano-1-carbonil)piperidin-1-il)etan-1-ona;
- 25 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-N-(2-metoxietil)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-(3-metilpiperidina-1-carbonil)piperidin-1-il)etan-1-ona;
- 1-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etan-1-ona;
- 30 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-N-(tetrahidrofuran-2-il)metilacetamida;
- 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)-N-isopropil-N-metilpiperidina-4-carboxamida;
- 35 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-metoxipiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona;
- 40 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona;
- (R)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-ciclopropilpirrolidin-2-ona;
- 45 (S)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-ciclopropilpirrolidin-2-ona;

- (R)-3-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-2-ona;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-metiltiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 5 (3R,4R)-1-(4,6-difluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 10 (3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(4,6-difluoro-1-((5-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(1-((5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 15 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 20 (3R,4R)-1-(1-((5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-4-fluoro-1-(6-fluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 25 (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-metiloxazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((4-metiltiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 30 (3R,4R)-4-fluoro-1-(6-fluoro-1-((3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 35 (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(1-((5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 40 (3R,4R)-4-fluoro-1-(6-fluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(1-((4,5-dimetiloxazol-2-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;

- (3R,4R)-1-(1-((5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(1-((5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 5 (3R,4R)-1-(5,6-difluoro-1-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- (3R,4R)-1-(1-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 10 (3R,4R)-4-fluoro-1-(5-fluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(3-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-4-fluoro-1-(5-fluoro-1-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (3R,4R)-4-fluoro-1-(6-fluoro-1-(4-metil-2-feniltiazol-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 15 (3R,4R)-1-(1-((4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(1-((5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (R)-4,4-difluoro-1-(6-fluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 20 (3R,4R)-1-(1-((2,4-dimetiltiazol-5-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (3R,4R)-4-fluoro-1-(6-fluoro-3-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piperidin-3-amina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 25 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- (3R,4R)-4-fluoro-1-(5-fluoro-1-(4-metil-2-feniltiazol-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- (3R,4R)-1-(5,7-difluoro-1-((5-(metilsulfonil)piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 30 (3R,4R)-1-(1-((2,4-dimetiltiazol-5-il)metil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- (R)-4,4-difluoro-1-(5-fluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina;
- (3R,4R)-1-(1-((5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-5,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 35 (3R,4R)-1-(5,7-difluoro-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2-metilazetidin-1-il)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2,2-difluoroetil)-N-metilacetamida;
- 40 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-ciclopropil-N-metilacetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((R)-1-cianoetil)-N-metilacetamida;

- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-((R)-1-(piridin-2-il)etil)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-etil-N-metilacetamida;
- 5 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-fluoroetil)-N-metilacetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(1-(piridin-2-il)etil)acetamida;
- 10 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((S)-1-cianoetil)-N-metilacetamida;
- 15 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(tetrahidrofuran-3-il)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-cianopropan-2-il)-N-metilacetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(1-(piridin-4-il)etil)acetamida;
- 20 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(cianometil)-N-metilacetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-propilacetamida;
- 25 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-ciclopropil-N-(2-idroxi)etil)acetamida;
- 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)-3-fluoropirrolidina-3-carbonitrilo;
- 30 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(hexahidropirano[4,3-b][1,4]oxazin-4(7H)-il)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-cianopropil)-N-metilacetamida;
- 35 -(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(3,3,3-trifluoropropil)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-((1R,5S)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)etanona;
- 40 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2-isopropilazetidina-1-il)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3-(difluorometoxi)pirrolidin-1-il)etanona;
- 45 4-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)morfolina-2-carbonitrilo;



- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3-hidroxipiperidin-1-il)etanona;
- 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)-4-metilpiperidina-4-carbonitrilo;
- 5 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-ciclopropil-N-(2,2-difluoroetil)acetamida;
- 10 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)acetamida;
- (2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2,2-difluoroetil)-N-metilacetamida;
- 15 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- (R)-1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)pirrolidina-2-carbonitrilo;
- 20 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil)-N-metilacetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-((S)-1-(piridin-2-il)etil)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(octahidro-1H-pirano[4,3-b]piridin-1-il)etanona;
- 25 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona;
- 1-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)azetidin-1-il)-2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etanona;
- 30 7-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)hexahidroimidazo[1,5-a]pirazin-3(2H)-ona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)acetamida;
- 4-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)-N-metilmorfolina-2-carboxamida;
- 35 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3-((metilsulfonil)metil)pirrolidin-1-il)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)etanona;
- 40 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2-(metoximetil)morfolino)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)etanona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etanona;
- 45 N-((1-acetilpirrolidin-3-il)metil)-2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-etilacetamida;

- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopiran-4-il)-N-metilacetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)metil)-N-metilacetamida;
- 5 2-(1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)piperidin-4-il)-2-metilpropanonitrilo;
- 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)-N-metilpiperidina-3-carboxamida;
- 10 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-hidroxietyl)-N-(piridin-3-ilmetil)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-cianoetyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida;
- 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)-N,N-dimetilpiperidina-3-carboxamida;
- 15 1-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)-4-(metoximetil)piperidina-4-carbonitrilo;
- 7-(2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazin-3(5H)-ona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;
- 20 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetyl)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-ciclopropil-N-(2,2,2-trifluoroetyl)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-metoxietil)-N-metilacetamida;
- 25 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-((S)-tetrahidrofuran-3-il)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-((R)-tetrahidrofuran-3-il)acetamida;
- 30 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((S)-1-(piridin-2-il)etyl)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((S)-tetrahidrofuran-3-il)-N-(2,2,2-trifluoroetyl)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-ciclobutilacetamida;
- 35 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((S)-1-cianopropan-2-il)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((R)-1-cianopropan-2-il)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-etil-N-(2-metoxietil)acetamida;
- 40 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((R)-tetrahidrofuran-3-il)-N-(2,2,2-trifluoroetyl)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(3,3,3-trifluoropropil)acetamida;
- 45 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((R)-1-(piridin-2-il)etyl)acetamida;

- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((S)-tetrahidrofuran-3-il)acetamida;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((R)-tetrahidrofuran-3-il)acetamida;
- 5 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(2-metilazetidin-1-il)etan-1-ona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-((S)-3-metilmorfolino)etan-1-ona;
- 10 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etan-1-ona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-((R)-3-(metoximetil)morfolino)etan-1-ona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-((R)-3-metilmorfolino)etan-1-ona;
- 15 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)etan-1-ona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3,5-dimetilmorfolino)etan-1-ona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3-etilmorfolino)etan-1-ona;
- 20 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-((S)-3-ciclopropilmorfolino)etan-1-ona;
- 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-((R)-3-(hidroximetil)morfolino)etan-1-ona;
- 25 2-(2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(3,3-dimetilmorfolino)etan-1-ona
- 6-((2-((3R,4S)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbonitrilo;
- (3R,4R)-1-(4,6-difluoro-1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina;
- 30 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- Clorhidrato de (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-4,6-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- (R)-6-((2-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)nicotinonitrilo;
- 6-((2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoro-1-piperidinil)-4-metoxi-1H-bencimidazol-1-il)metil)-3-piridinacarbonitrilo;
- 35 2-((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonitrilo;
- (3R,4R)-4-fluoro-1-(1-((5-fluoropirimidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-3-amina; y
- (3R,4R)-1-(1-((5-cloropirimidin-2-il)metil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-fluoropiperidin-3-amina.
13. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente, portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
- 40 14. Una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéutica del mismo o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por TRPC6 en un mamífero, preferiblemente la enfermedad o trastorno mediado por TRPC6 se selecciona del grupo que consiste en síndrome nefrótico, enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulopatía colapsante, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía por IGA, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal
- 45

crónica, nefropatía diabética, septicemia, hipertensión pulmonar, trastorno pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), insuficiencia cardíaca, apoplejía, tumor maligno, y distrofia muscular.

- 5 15. Una cantidad de al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéutica del mismo o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método para modular la actividad de TRPC6 en un mamífero.

16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéutica del mismo o una composición farmacéutica del mismo para uso como un medicamento.